
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE

Mariana Rotta Bonfim

**Prática supervisionada de exercícios físicos durante o tratamento regular
com estatinas de pacientes da atenção básica: caracterização, aderência e
delimitação das respostas musculares**

Rio Claro
2015

MARIANA ROTTA BONFIM

Prática supervisionada de exercícios físicos durante o tratamento regular com estatinas de pacientes da atenção básica: caracterização, aderência e delimitação das respostas musculares

Tese apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Rio Claro, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Motricidade.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro

Co-Orientadora: Profa. Dra. Sandra Lia do Amaral Cardoso

Rio Claro

2015

MARIANA ROTTA BONFIM

Prática supervisionada de exercícios físicos durante o tratamento regular com estatinas de pacientes da atenção básica: caracterização, aderência e delimitação das respostas musculares

Tese apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Rio Claro, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Motricidade.

Banca examinadora

Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro – UNESP/Bauru

Profª. Dra. Sandra Lia do Amaral Cardoso – UNESP/Bauru

Prof. Dr. Acary Souza Bulle Oliveira – UNIFESP/São Paulo

Prof. Dr. José Carlos Silva Camargo Filho – UNESP/Presidente Prudente

Prof. Dr. Marcelo Papoti – USP/Ribeirão Preto

Prof. Dr. Rômulo Araújo Fernandes – UNESP/Presidente Prudente

Rio Claro

2015

Dedico esta tese a meus pais, Cleide e Mário
E ao meu filho, Raul

Agradecimentos

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta etapa da minha vida acadêmica:

Agradeço ao meu filho Raul, por ter se juntado a nós no meio desta caminhada, e por me ensinar todos os dias o dom do amor incondicional, da doação gratuita, da paciência infindável, e da satisfação em pequenos gestos, como um grande e desdentado sorriso. Filho, obrigada por ressignificar a minha vida! Amo você!

Ao meu companheiro, meu melhor amigo, Antonio Edson. Obrigada por estar ao meu lado em todos os momentos, de crise de riso ou de choro, de explosões de alegria ou de ira, de conquistas ou derrotas, de "*adventures*" ou no dia a dia. Você me faz feliz, e torna minha caminhada muito mais fácil. Te amo!

Aos meus pais, Mário e Cleide, por todo o suporte que sempre estão dispostos a me oferecer, de coração, por amor. Aprendo com vocês todo santo dia! Obrigada pela amizade, compreensão, paciência, preocupação, dedicação e amor em todos os momentos! Amo vocês. Agradeço ao meu irmão, Mário Henrique, pelo companheirismo, amizade, carinho e parceria, sempre; sinto falta de te ter mais perto! Te amo!

Aos demais parentes, tanto da família Rotta, da família Bonfim, como da família Monteiro Laurenti, pela compreensão quando necessária, pela união, pela amizade e pela torcida por minhas conquistas. Vocês são peças fundamentais na minha vida!

Aos amigos antigos de Catanduva e Presidente Prudente, e aos amigos adquiridos em Bauru, pelos momentos de descontração, estudos e conversas sobre a vida. Apesar da distância, vocês estão sempre presentes na minha vida! Obrigada pela amizade!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro, pelo tempo disponibilizado para mim e meu trabalho, por toda a dedicação e preocupação em conseguir os recursos necessários para a realização desta pesquisa, por todos os ensinamentos acadêmicos e de vida, mas principalmente pela oportunidade. Nada disso estaria acontecendo, não fosse por sua confiança em mim e no meu trabalho. Para mim, isso não tem preço! E, por isso, agradeço imensamente. Espero ter correspondido às suas expectativas! Obrigada!

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Sandra Lia do Amaral Cardoso, por todas as leituras, sugestões, ensinamentos e, principalmente, momentos de conversa sobre coisas da vida. Você é um exemplo de mulher: competente, ética, lutadora, vencedora e, acima de tudo, um ser humano maravilhoso. Não tenha dúvidas de que você ganhou uma admiradora!

Agradeço aos meus professores orientadores de graduação e mestrado, Profa. Dra. Susimary Ap. Trevisan e Prof. Dr. José Carlos Silva Camargo Filho, por me iniciarem neste campo da pesquisa científica e me darem a oportunidade de seguir meu sonho da carreira acadêmica. Sem vocês, certamente não teria chegado até aqui, e não há palavras nem atos que consigam demonstrar a minha gratidão! Muito obrigada!

Aos colegas do Laboratório de Avaliação e Prescrição de Exercícios (LAPE) e Laboratório Experimental de Fisiologia do Exercício (LEFEx), e a todos os integrantes dos projetos de extensão, pelos momentos de estudos, trabalhos de campo, experimentos, e almoços no bandeirão! Agradeço, de forma especial, aos amigos Gabriel de Souza Zanini, Arina Hansen, Bruna Locci, Ana Paula Oliveira, Bruna Camilo Turi, Julio Mizuno, Aline Mio Martuscelli e Paula Constantino pela inestimável colaboração na execução do meu trabalho, pelo companheirismo e, principalmente, pela amizade. Sem vocês eu não teria conseguido!

À Secretaria Municipal de Saúde, por permitir a realização desta pesquisa na Unidade Básica de Saúde “Vila Cardia”, e pela disponibilidade e compreensão da equipe de profissional da unidade, em especial a enfermeira chefe Chioko, e a clínica geral Dra. Ana, que não mediram esforços para me ajudar a conduzir e concluir esta tese. Agradeço, de maneira especial, a todas as pacientes da UBS que aceitaram fazer parte deste estudo, em particular àquelas que, corajosa e solidariamente, se submeteram aos procedimentos de biópsia; faltam-me palavras para agradecer-las! Guardarei com carinho a lembrança de todas vocês, e desejo que a animação, a disposição, a vitalidade e a alegria se mantenham nos olhos, nos rostos e na vida de vocês por longos e produtivos anos. Vocês são incríveis!

Aos parceiros da UNIFESP, Prof. Dr. Acary Souza Bulle Oliveira, técnica de laboratório Marlene e secretária Dirce, pelos ensinamentos e pela colaboração nos procedimentos de biopsias e no preparo histológico dos fragmentos musculares. Ao Dr. Taylor Endrigo Toscano Olivo, por se disponibilizar a realizar todos os procedimentos de biopsias musculares, bem como permitir a utilização da estrutura física, material e profissional do ambulatório médico do Hospital Estadual de Bauru/SP; sua colaboração foi incomensurável! Ao Prof. Dr. José Carlos Silva Camargo Filho por disponibilizar seu laboratório para análise e captação das imagens das lâminas histológicas, e à Profa. Dra. Sandra Lia do Amaral Cardoso por permitir que as análises de *Western Blotting* fossem realizadas em seu laboratório, com a ajuda de seus alunos.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências da Motricidade e aos funcionários da seção de Pós Graduação do Instituto de Biociências da UNESP de Rio Claro,

em especial Ivana Terezinha Brandt, por oportunizarem e darem o suporte necessário para a realização do meu doutorado; à CAPES, pelo suporte financeiro.

Por fim, agradeço aos professores da banca examinadora pela presença, e pelo compartilhamento de ideias e comentários.

*É somente avaliando nossa trajetória que nos damos conta
Das pessoas maravilhosas que passaram por nossas vidas
E da quantidade de coisas interessantes que realizamos.
É exatamente neste momento que compreendemos
Que todo o medo, todas as angústias, toda a insegurança,
E todo o sofrimento durante o percurso,
Valeram a pena!*

Mariana Rotta Bonfim

“Viver é um rasgar-se e remendar-se.”

Guimarães Rosa

RESUMO

No contexto da saúde pública nacional, pouco se conhece sobre as particularidades do tratamento com estatinas e os efeitos musculares da associação de exercícios físicos moderados ao tratamento crônico, bem como seus mecanismos. Assim, os objetivos deste estudo foram avaliar as ações do tratamento medicamentoso com estatinas na saúde pública e os efeitos da terapêutica medicamentosa isolada e em associação a um programa de exercícios físicos moderados no tecido muscular. Para tanto, foram obtidas informações sobre o estado de saúde e o tratamento medicamentoso dos prontuários médicos (n=62) de mulheres atendidas em uma unidade básica de saúde (UBS). Posteriormente, as pacientes foram avaliadas quanto ao nível sócio econômico, presença de comorbidades, medicamentos em uso, nível de atividade física, autorrelato de dor muscular, aderência ao tratamento e composição corporal (n=72). Nas etapas subsequentes, foram incluídas somente as pacientes sedentárias e na menopausa (n=61); destas, uma parcela foi submetida à biópsia muscular (n=21) e aos testes de função muscular (n=17). Para exposição ao sedentarismo (n=12) ou à prática de exercício físico (n=13) aeróbio (50 minutos) e resistido (25 minutos), três vezes por semana, durante vinte semanas, foram incluídas as pacientes que não apresentaram fatores de risco para lesão muscular por estatinas. Ao final da intervenção, todas as avaliações foram reaplicadas. Verificou-se que a conduta médica de modificar dose (48,4%) e/ou o tipo (25,4%) de estatinas objetivou adequação do perfil lipídico sem lesar a musculatura. A não aderência das pacientes à prescrição médica foi de 15,5%, ocorrendo prioritariamente em mulheres jovens (p=0,057), com menor frequência de comorbidades (p=0,011) e baixo consumo de medicamentos (p=0,001). As biópsias musculares indicaram padrões de alterações metabólicas (MET) e neurogênicas (NEU) isoladas ou associadas, que influenciaram o tempo para atingir força pico, sendo maior para NEU comparado a MET+NEU (p=0,01), e o percentual de perda de força, que foi maior para MET+NEU comparado a NEU (p=0,01). A associação de exercício físico moderado ao tratamento regular de estatinas reduziu a gordura corporal, aumentou a capacidade aeróbia e a ocorrência de proliferação mitocondrial muscular (42,9% vs 85,7%), apresentando tendência de aumento no diâmetro e área das fibras musculares, e de redução da expressão de Bax, contribuindo para um perfil anti-apoptótico. Em síntese, observou-se que a terapêutica por estatinas adotada na UBS de estudo foi eficaz, porém não impediu a ocorrência de cessações de uso do medicamento por conta própria, sendo que os fatores associados à aderência de mulheres à prescrição médica foram idade, quantidade de comorbidades e quantidade de medicamentos em uso. As biópsias indicaram presença de alterações musculares metabólicas e neurogênicas, as quais influenciaram as variáveis da curva força-tempo de preensão manual, sendo que a inserção do exercício físico moderado ao tratamento regular de baixas doses de estatinas melhorou o condicionamento físico geral, bem como o perfil e a função muscular das praticantes.

Palavras-Chave: Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases. Dislipidemias. Exercício Físico. Músculo Esquelético. Apoptose. Mulheres.

ABSTRACT

In the Brazilian public health context, little is known about the particularities of statin treatment, and the mechanisms implied in skeletal muscle effects due to the association of long-term treatment and moderate physical activity. Thus, the aims of this study were to evaluate the actions for statin treatment in primary care, so as to assess muscle skeletal effects of statin treatment alone and in association with a moderate physical activity program developed in basic healthcare units. So, information collection in clinical reports was conducted in order to obtain health state and medication treatments of female patients (n=62) assisted in a basic healthcare unit (BHU). Identified patients were evaluated for socioeconomic state, comorbidities, medications in use, physical activity practice, self-reported muscle pain, adherence to medication treatment and body composition (n=72). In the following steps, only sedentary and menopause patients were included (n=61); of them, a sample was submitted to muscle biopsies (n=21) and test of muscle function (n=17). For sedentary state (n=12) or aerobic (50 minutes) and resistance (25 minutes) physical exercise practice (n=13), three times per week, during 20 weeks, only free-statin predisposing muscle injury factors patients were included. In the end of intervention period, all parameters were reevaluated. Medical attitude of modifying statin doses (48.4%) and/or types (25.4%) aimed lipid profile adequacy without muscle injuries. The frequency of non-adherent patients were 15.5% and mainly occurred in younger females (p=0.057), with less morbidities (p=0.011) and medication consumption (p=0.001). Muscle biopsies indicated patterns of metabolic (MET) and neurogenic (NEU) injuries, that occurred alone or associated, and had influenced the time to reach peak force (NEU > MET+NEU, p=0.01) and the percentage of force loss (NEU < MET+NEU, p=0.01). Adding moderate physical exercise to regular treatment with statins caused body fat reduction, rises in the aerobic capacity, and increases in the occurrence of muscle mitochondria proliferation (42,9% vs 85,7%), presenting a tendency to increase the diameter and area of muscle fibers, and to reduce the expression of Bax proteins contributing to an anti-apoptotic profile. In syntheses, it was observed that the therapy with low doses of statin adopted in the BHU of this study was effective, although self-cessation of medication has occurred, being factors of non-adherence to medical prescription the age, so as the quantity of comorbidities and medications in use. Biopsies indicated the presence of metabolic and neurogenic alterations, which influenced the variables of handgrip force-time curve. Addition of moderate physical exercise to regular treatment with low doses of statins in menopause women improved general physical condition, so as muscle function and profile of its practicing.

Key Words: Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors. Dyslipidemia. Exercise. Skeletal Muscle. Apoptosis. Women.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1. Etapas da pesquisa	25
Figura 2.1. Estágios da biossíntese do colesterol e ação das estatinas	32
Figura 2.2. Respostas musculares da associação de estatinas com exercícios físicos.....	42
Figura 3.1. Características do histórico do uso de estatina.....	51
Figura 4.1. Triagem das participantes do estudo	61
Figura 5.1. Representação da curva força-tempo de preensão manual e identificação dos parâmetros analisados.....	76
Figura 5.2. Características histológicas das alterações metabólicas isoladas (coluna esquerda) e em associação com as alterações neurogênicas (coluna direita).....	80
Figura 5.3. Representação das curvas força-tempo de preensão manual na presença ou ausência de alterações musculares.....	82
Figura 5.4. Representação das curvas força-tempo de preensão manual nas alterações musculares metabólicas e neurogênicas, isoladas ou associadas	84
Figura 6.1. Etapas do Estudo	93
Figura 6.2. Distância percorrida (metros) (A) e intensidade da dor muscular (B) ao longo das vinte semanas de exercícios físicos	101
Figura 6.3. Valores de diâmetro (A) e área de secção transversa (B) das fibras tipo 1 e 2 nos momentos pré e pós intervenção em ambos os grupos de estudo	102
Figura 6.4. Análise dos níveis proteicos de Bax e BCL-2 normalizados pela α -Tubulina nos grupos estatina exercitado (GEEEx) e sedentário (GES) após intervenção.....	103

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 2.1. Descrição dos estudos que investigaram o efeito das estatinas e dos exercícios físicos sobre a musculatura esquelética	35
Quadro 5.1. Características do tratamento por estatinas e alterações histopatológicas do músculo esquelético das pacientes do estudo	79
Tabela 3.1. Distribuição da frequência de ocorrência de queixas osteomusculares de acordo com a modificação da dose do medicamento	52
Tabela 3.2. Distribuição da frequência de interrupção do tratamento de acordo com a ocorrência de queixas osteomusculares	52
Tabela 3.3. Evolução dos parâmetros bioquímicos (mg/dL) das usuárias de estatinas	53
Tabela 4.1. Valores de mediana e intervalo interquartil (IQR) das características gerais de pacientes que cumpriam ou não a prescrição médica para uso de estatinas	65
Tabela 4.2. Valores de mediana e intervalo interquartil (IQR) das características gerais de pacientes em uso de estatinas que apresentaram ou não queixas de dor muscular	66
Tabela 4.3. Resultados do questionário de adesão ao tratamento com estatinas pelas pacientes que estão em uso do medicamento	67
Tabela 5.1. Valores de mediana e intervalo interquartil (IQR) das características gerais de pacientes que apresentaram ou não alterações musculares metabólicas ou neurogênicas	81
Tabela 5.2. Características gerais das pacientes segundo laudo clínico das biópsias musculares	83
Tabela 6.1. Composição corporal, parâmetros bioquímicos e função muscular dos sujeitos antes e após 20 semanas de treinamento	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%GC = Percentual de Gordura Corporal Total

%PF = Percentual de Perda de Força

90%FP = 90% da Força Pico

AAHPERD = *American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance*

AGL = Ácidos Graxos Livres

ALT = Alanina Aminotransferase

AST = Aspartato Aminotransferase

ATP = Adenosina Trifosfato

AVC = Acidente Vascular Cerebral

BSA = *Bovine Serum Albumin* (Albumina Bovina Sérica)

Ccint = Circunferência de Cintura

CE = Contrações Excêntricas

CK = *Creatine Kinase* (Creatina Quinase)

CK-MB = Creatina Quinase Cardíaca

CM = Carga Máxima

CMO = Conteúdo Mineral Ósseo

CoQ10 = Coenzima Q10 (ou Ubiquinona)

CT = Colesterol Total

DMO = Densidade Mineral Óssea

DNA = *Deoxyribonucleic Acid* (Ácido Desoxirribonucléico)

DP = Desvio Padrão

DXA = *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry* (Absortometria Radiológica de Dupla Energia)

EDL = *Extensor Digitorum Longus* (Extensor Longo dos Dedos)

EDTA = Etilenodiamino Tetra-Acético

EMG = Eletroneuromiografia

EROs = Espécies Reativas de Oxigênio

EVA = Escala Visual Analógica

FC_{máx} = Frequência Cardíaca Máxima

FC_{pico} = Frequência Cardíaca Pico

FC_r = Frequência Cardíaca de Repouso

FF = Força Final

FM = Força Máxima

FP = Força Pico

FPTDF = Força do Pico da Taxa de Desenvolvimento de Força

GEEEx = Grupo Estatina Exercício

GES = Grupo Estatina Sedentário

HDL-c = *High Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade)

H&E = Hematoxilina & Eosina

HE = Hospital Estadual de Bauru

HMG-CoA = 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A

IC = Intervalo de Confiança

ID = Identificação do Paciente

IMC = Índice de Massa Corporal

IMM = Índice de Massa Magra

IQR = *Interquartile Range* (Intervalo Interquartil)

Kgf = Kilograma-Força

LDL-c = *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade)

MAPK = *Mitogen-Activated Protein Kinase* (Proteína Quinase Ativada por Mitógeno)

MET = Alterações Metabólicas

MET+NEU = Alterações Metabólicas e Neurogênicas

MM = Massa Magra

MMII = Membros Inferiores

MMSS = Membros Superiores

N = Newton

NADH = Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo

NADH-TR = Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Tetrazólio Redutase

NEU = Alterações Neurogênicas

PAS = *Periodic Acid-Schiff* (Ácido Periódico de Schiff)

PCr = *Phosphocreatine* (Fosfocreatina)

PL = Perfil Lipídico

PP = Pirofosfato

PTDF = Pico da Taxa de Desenvolvimento de Força

Rep = Repetições

RM = Repetição Máxima

SDH = Succinato Desidrogenase

SM = Síndrome Metabólica

SNAP i.d. = Sistema de Detecção de Proteína

SPSS = *Statistical Package for Social Sciences*

SUS = Sistema Único de Saúde

T90%FP = Tempo para atingir 90% da Força Pico

TBS-T = Solução Salina Tampão Tris com *Tween*

TG = Triglicérides

TFP = Tempo para atingir Força Pico

TPTDF = Tempo do Pico da Taxa de Desenvolvimento de Força

TT = Trabalho Total

UBS = Unidade Básica de Saúde

UEL = Universidade Estadual de Londrina

UNESP = Universidade Estadual Paulista

UNIFESP = Universidade Federal de São Paulo

UP/UPS = Ubiquitina Proteassoma

SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL	19
1.1. Introdução	20
1.2. Objetivos e Delineamento da Tese	22
1.2.1. <i>Objetivo Geral</i>	22
1.2.2. <i>Objetivos Específicos e Delineamento da Tese</i>	22
1.2.3. <i>Etapas da Pesquisa</i>	23
 CAPÍTULO 2 – ATUALIZAÇÃO CLÍNICA. TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS COM ESTATINAS E EXERCÍCIOS FÍSICOS: EVIDÊNCIAS RECENTES DAS RESPOSTAS MUSCULARES	 27
2.1. Resumo	28
2.2. Introdução	29
2.3. Métodos	30
2.4. Resultados e Discussão	30
2.4.1. <i>Estatinas e a musculatura esquelética</i>	30
2.4.2. <i>Ação das estatinas e dos exercícios físicos na musculatura esquelética</i>	34
2.4.2.1. <i>Uso de estatinas em atletas</i>	34
2.4.2.2. <i>Estatinas e exercícios físicos agudos</i>	36
2.4.2.3. <i>Estatinas e exercícios físicos crônicos</i>	37
2.4.2.4. <i>Mecanismos das respostas musculares às estatinas e exercícios físicos</i>	39
2.4.3. <i>Contribuições práticas</i>	41
2.5. Conclusão	43
 CAPÍTULO 3 - CARACTERIZAÇÃO DA CONDUTA MÉDICA NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO POR ESTATINAS EM UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE	 44
3.1. Resumo	45
3.2. Introdução	46
3.3. Materiais e Métodos	47
3.4. Resultados	49
3.4.1. <i>Situação atual de saúde das usuárias</i>	49
3.4.2. <i>Histórico de uso da estatina</i>	50

3.5. Discussão	53
----------------------	----

CAPÍTULO 4 – ADERÊNCIA AO TRATAMENTO POR ESTATINAS E FATORES ASSOCIADOS EM USUÁRIAS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.....57

4.1. Resumo	58
4.2. Introdução	59
4.3. Materiais e Métodos	60
4.3.1. Local da pesquisa	60
4.3.2. Aspectos éticos.....	60
4.3.3. Recrutamento das pacientes	60
4.3.4. Aplicação de inquéritos.....	61
4.3.5. Composição corporal	63
4.3.6. Parâmetros bioquímicos.....	63
4.3.7. Análise estatística	63
4.4. Resultados.....	64
4.5. Discussão	67

CAPÍTULO 5 - PERFIL HISTOLÓGICO E FUNCIONAL DA MUSCULATURA ESQUELÉTICA DE MULHERES EM TRATAMENTO REGULAR COM ESTATINAS71

5.1. Resumo	72
5.2. Introdução	73
5.3. Materiais e Métodos	74
5.3.1. Amostra do estudo	74
5.3.2. Preenchimento de inquéritos.....	74
5.3.3. Composição corporal	75
5.3.4. Perfil bioquímico.....	75
5.3.5. Testes de função muscular.....	75
5.3.6. Biópsia muscular	77
5.3.7. Microscopia ótica.....	78
5.3.8. Análise estatística	77
5.4. Resultados.....	78
5.5. Discussão	85

CAPÍTULO 6 - RESPOSTAS BIOQUÍMICAS E MUSCULARES DA ADIÇÃO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO AO TRATAMENTO REGULAR DE ESTATINA EM MULHERES DISLIPIDÊMICAS.....89

6.1. Resumo	90
6.2. Introdução	91
6.3. Materiais e Métodos	91
6.3.1. Amostra do estudo	91
6.3.2. Preenchimento de inquéritos	92
6.3.3. Composição corporal	93
6.3.4. Testes de capacidade funcional	94
6.3.5. Programa de exercícios físicos	94
6.3.6. Perfil bioquímico	95
6.3.7. Biópsia muscular	95
6.3.8. Microscopia ótica	96
6.3.9. Expressão proteica por Western Blotting	96
6.3.10. Análise estatística	97
6.4. Resultados	98
6.4.1. Participantes do estudo	98
6.4.2. Adesão às intervenções	98
6.4.3. Efeitos da intervenção na composição corporal e nos parâmetros bioquímicos	99
6.4.4. Efeitos da intervenção na capacidade física e funcional	100
6.4.5. Efeitos da intervenção no tecido muscular	100
6.5. Discussão	103

CAPÍTULO 7 – EPÍLOGO 109

REFERÊNCIAS 114

ANEXOS 128

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética	129
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	130
ANEXO C – Ficha de Anamnese	132
ANEXO D - Questionário de Dor Muscular com Estatinas	133
ANEXO E - Termo de Esclarecimento de Biópsia Muscular	135

ANEXO F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Realização de Biópsia Muscular	137
--	-----

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO GERAL

1.1. Introdução

A dislipidemia é caracterizada pela presença de alterações lipídicas, como a elevada concentração de colesterol total (CT), triglicérides (TG) ou lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), e a reduzida concentração de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; 2013), estando presente em cerca de 20% da população nacional (GIGANTE; MOURA; SARDINHA, 2009). O excesso de lipídios séricos é um dos mais significantes fatores de risco para doenças cardiovasculares, sendo responsável por 56% das doenças cardíacas e 18% dos casos de infarto, além de estar associado a um terço dos casos de mortalidade no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). As estratégias terapêuticas recomendadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia para prevenção e controle desse quadro metabólico contemplam a adequação alimentar, o aumento da prática de exercícios físicos, e a prescrição de medicamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; 2013).

Sobre a terapêutica medicamentosa, os inibidores da enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), também conhecidos como estatinas, são a classe de medicamentos mais efetiva no tratamento das alterações lipídicas (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Eles atuam em uma passagem precoce e limitante da biossíntese hepática do colesterol, inibindo a ação da enzima HMG-CoA redutase e, portanto, a conversão de HMG-CoA em mevalonato. A redução da síntese de colesterol acarreta aumento de receptores hepáticos de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e sua captação, o que reduz tanto seus níveis sanguíneos como os de colesterol total (CT) e triglicérides (TG) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; 2013).

De maneira geral, a eficiência e a relativa segurança demonstradas pelas estatinas tornaram esses medicamentos amplamente utilizados em todo o mundo (JOY; HEGELE, 2009). Entretanto, o seu uso está associado à ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis, como: i) hepatotoxicidade, que é dose-dependente e ocorre em 0,5 a 2,0% dos pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; 2013), e ii) miopatia, que pode variar de leve (5 a 10% dos usuários) a casos mais graves, como a rabdomiólise (desintegração severa da musculatura esquelética com elevação de mioglobinúria; 0,5% dos usuários) (JOY; HEGELE, 2009; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006). Os desconfortos musculares relatados podem se apresentar como dores, câibras e/ou rigidez muscular (BRUCKERT *et al*, 2005), havendo ainda evidências de redução da força muscular

em idosos (KRISHNAN; THOMPSON, 2010), com efeito negativo para a realização das atividades diárias. De modo geral, a prática de exercícios físicos está relacionada à exacerbação dessas dores, as quais aumentam proporcionalmente à intensidade dos esforços realizados (BRUCKERT *et al*, 2005; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006).

Os mecanismos da miopatia induzida pelas estatinas ainda não estão totalmente elucidados, havendo evidências de seu efeito: i) na indução de apoptose (DIRKS; JONES, 2006; MEADOR; HUEY, 2010; SACHER *et al*, 2005) devido à elevação dos níveis de cálcio citosólico, aumento das caspases, ou inibição da síntese de isoprenóides intermediários da biossíntese de colesterol; ii) na modificação da fluidez e excitabilidade da membrana devido à redução de colesterol (MEADOR; HUEY, 2010); iii) na indução de proteólise devido ao aumento na sinalização da via de Ubiquitina Proteassoma (UP) (URSO *et al*, 2005); e, iv) na indução de disfunção mitocondrial (KAUFMANN *et al*, 2006; MEADOR; HUEY, 2010; SEACHRIST *et al*, 2005).

O exercício físico, por sua vez, também pode contribuir com a ocorrência destas lesões por vários mecanismos, como: i) participação na redução do colesterol (MEADOR; HUEY, 2010); ii) associação do prejuízo mitocondrial ao aumento no fluxo energético e depleção de glicogênio (MEADOR; HUEY, 2010; SEACHRIST *et al*, 2005); iii) promoção da contração muscular, por estimular a via da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) que é sinalizada pelos isoprenóides (MEADOR; HUEY, 2010); ou, iv) pelo seu efeito direto na atividade da via de UP (MEADOR; HUEY, 2010; URSO *et al*, 2005).

Apesar das hipóteses apresentadas anteriormente, as evidências relacionadas aos mecanismos de exacerbação pelo exercício são limitadas, uma vez que apenas dois trabalhos se propuseram a estudá-los. Urso *et al* (2005), verificaram que o exercício excêntrico agudo associado ao tratamento com estatina em homens alterou o balanço entre degradação e reparo proteico, por modificar a ação da via de UP. Seachrist *et al* (2005), por sua vez, constataram que o tratamento de alta dose com cerivastatina, associado ao treinamento aeróbico por 14 dias, exacerbou a degeneração das mitocôndrias e outras organelas da musculatura de ratos sem indução de apoptose, sugerindo que a depleção de energia ou o uso prejudicado de substrato seriam os possíveis mecanismos da lesão.

Os demais estudos sobre associação de estatina e exercício se limitaram à verificação dos efeitos musculares de uma sessão aguda de exercícios, e à utilização de um marcador indireto para identificar lesão muscular (creatina quinase [CK]) (KEARNS *et al*, 2008; REUST; CURRY; GUIDRY, 1991; THOMPSON *et al*, 1997). No entanto, a análise dos níveis de CK não permite identificar os mecanismos de lesão muscular pela estatina e, ainda

que seja o parâmetro recomendado para detecção de danos musculares, seu uso para essa finalidade tem sido questionado (THOMPSON; CLARKSON; ROSENSON, 2006). Além disso, sabe-se que as adaptações ao exercício físico realizado de forma aguda ou crônica são distintas e, portanto, tais fatores tanto restringem o entendimento da influência das adaptações musculares ao treinamento associado ao uso de estatinas, como podem superestimar a prevalência e/ou a severidade dos quadros de miopatia induzidos por esta associação.

Nesse contexto, a falta de evidências científicas sobre as adaptações musculares ao exercício crônico de pacientes em uso contínuo de estatina permite formular duas hipóteses: i) exacerbação das lesões musculares, já documentadas na literatura para exercícios agudos; e, ii) atenuação dos sinais e sintomas, que se sustenta pelas possíveis adaptações musculares que podem ocorrer em resposta ao treinamento, como aumento de proteínas protetoras anti-choque relacionadas à redução do estresse oxidativo, inibição de apoptose e atenuação do dano muscular, bem como supressão direta de fatores apoptóticos, e aumento na biogênese mitocondrial (MEADOR; HUEY, 2010).

Apesar de plausíveis, tanto os mecanismos de exacerbação quanto de atenuação da lesão pelo treinamento são apenas especulativos, o que interfere negativamente no delineamento de estratégias mais eficientes para o tratamento da dislipidemia. Neste contexto, pesquisas que busquem obter evidências para suportar ou rejeitar esses mecanismos são importantes, pois fornecerão subsídios tanto para as recomendações clínicas, como de hábitos de vida.

1.2. Objetivos e Delineamento da Tese

1.2.1. Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da adição de um programa de exercícios físicos de intensidade moderada ao tratamento regular de estatinas na composição corporal e no perfil bioquímico e muscular de mulheres dislipidêmicas, usuárias da atenção básica em saúde.

1.2.2. Objetivos Específicos e Delineamento da Tese

Para responder o objetivo geral, realizamos uma série de estudos, os quais são apresentados nos capítulos subsequentes e tratam sobre os seguintes temas: i) conduta médica na prescrição e no acompanhamento do tratamento medicamentoso no contexto da saúde

pública, ii) caracterização das usuárias de estatinas na atenção básica e da aderência ao tratamento, iii) efeitos do tratamento medicamentoso na estrutura e função do tecido muscular, e iv) efeitos da inserção do exercício físico moderado durante o tratamento regular por estatinas.

Inicialmente, buscamos identificar quais eram as evidências na literatura sobre os efeitos da associação de estatinas e exercícios físicos, levantamento este que resultou na publicação de uma atualização clínica, a qual foi elaborada no decorrer da investigação (Capítulo 2). Este estudo de revisão foi realizado com a finalidade de identificar os efeitos de diferentes modalidades e intensidades de exercícios físicos no tecido muscular, a fim de garantir as bases teóricas e a atualização necessárias tanto para a identificação das lacunas, delimitação dos problemas e escolha dos procedimentos e técnicas a serem utilizados, como para o entendimento dos resultados encontrados e suas implicações.

As investigações de campo foram desenvolvidas paralelamente a este levantamento bibliográfico, sendo suas etapas apresentadas no próximo tópico deste capítulo. Primeiramente, realizamos o estudo dos prontuários médicos das pacientes do sexo feminino com prescrição médica para o uso de estatinas, a fim de identificar se a conduta médica na unidade básica de saúde (UBS) selecionada estava de acordo com as diretrizes nacionais para o tratamento das dislipidemias (Capítulo 3). De maneira semelhante, a obtenção de dados pela avaliação das pacientes nos permitiu identificar o perfil das usuárias de estatinas e os fatores associados à sua aderência ao tratamento medicamentoso (Capítulo 4), contribuindo para a definição dos critérios de inclusão e exclusão dos demais estudos.

Na sequência, verificamos os efeitos do uso regular das estatinas sobre a estrutura e função muscular (Capítulo 5), cujos resultados contribuíram de maneira significativa para o entendimento das respostas deste tecido quando associamos a terapêutica medicamentosa à prática de exercícios físicos (Capítulo 6). Para finalizar o presente documento, o capítulo 7 explora de forma articulada os principais achados e conclusões dos estudos realizados, objetivando a compreensão da totalidade dos resultados encontrados.

1.2.3. Etapas da Pesquisa

Esta investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista (UNESP), campus de Bauru, com protocolo nº 5252/2011 (anexo A, página 129). Todas as participantes da pesquisa assinaram o Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido, conforme indicado no anexo B (página 130). Todas as etapas da pesquisa estão esquematicamente apresentadas na figura 1.1.

A casuística da pesquisa foi composta por mulheres usuárias de estatinas com acompanhamento médico em UBS da cidade de Bauru, interior do estado de São Paulo. Na atenção básica, o município possui dezessete UBS e mais nove Unidades de Saúde da Família distribuídas na área urbana, das quais, o “Núcleo de Saúde Vila Cardia” foi escolhido por ser a maior unidade da região central. Esta UBS conta com um universo de 22.465 prontuários ativos, dos quais foram considerados para estudo todos os que possuíam a tarja amarela de identificação dos pacientes com prescrição para o uso de hipolipemiantes. Para esta pesquisa, foram selecionadas apenas as mulheres devido ao seu maior acometimento por efeitos colaterais (BRUCKERT *et al*, 2005; JOY; HEGELE, 2009; PASTERNAK *et al*, 2002).

A investigação se iniciou durante o segundo semestre do ano de 2011, quando foi realizado o estudo documental dos prontuários médicos dos usuários do sexo feminino, portadores de dislipidemia e com prescrição para o uso de estatinas. Nesta etapa, correspondente à fase de pré-triagem, foram identificados 72 prontuários médicos, dos quais 10 foram excluídos da análise por não possuírem registro da prescrição e/ou de consulta médica; os 62 prontuários selecionados foram submetidos à análise retrospectiva de suas informações, as quais constituíram o estudo 1 (Capítulo 3).

Assim, no período de Janeiro a Março de 2012, foi iniciada a fase de triagem das participantes do estudo (etapas 1 a 4). Para tanto, realizou-se novo levantamento nas fichas cadastrais das usuárias da UBS, sendo selecionados somente os prontuários destacados com tarjas amarelas que indicam necessidade do uso de estatinas; 87 usuárias foram identificadas, além das 72 previamente citadas, totalizando 159 mulheres com prescrição médica para uso do hipolipemiante. Ainda no ano de 2012, durante os meses de Julho e Agosto, novo levantamento foi realizado, sendo identificadas 36 novas usuárias, totalizando a população do estudo em 195 participantes.

Para a coleta de dados, as pacientes foram contatadas por telefone e convidadas para uma reunião nas dependências da UBS; das 195 pacientes identificadas, 37 recusaram participar do estudo, 11 não foram encontradas, 21 números de telefone não foram identificados, sendo agendadas 126 pacientes (etapa 2), das quais 108 compareceram. Neste encontro, todos os detalhes sobre os procedimentos da pesquisa foram apresentados, sendo esclarecidas as dúvidas apresentadas pelas participantes; aquelas que concordaram em participar do estudo foram convidadas a efetuar a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Ainda neste encontro, foram aplicados os inquéritos de nível sócio econômico, condição de saúde, atividade física habitual, autorrelato de dor muscular, adesão ao tratamento hipolipemiante e de hábitos alimentares, além da aferição da pressão arterial, peso corporal, estatura e circunferência da cintura (etapa 3). Estes dados foram utilizados para triagem das pacientes, que contou ainda com a avaliação da composição corporal pelo exame de absorptometria radiológica de dupla energia (DXA), realizada nas dependências do Departamento de Educação Física da UNESP, campus de Bauru (etapa 4). Completaram esta etapa 71 pacientes, e as informações coletadas foram utilizadas para traçar o perfil epidemiológico desta população (estudo 2; Capítulo 4).

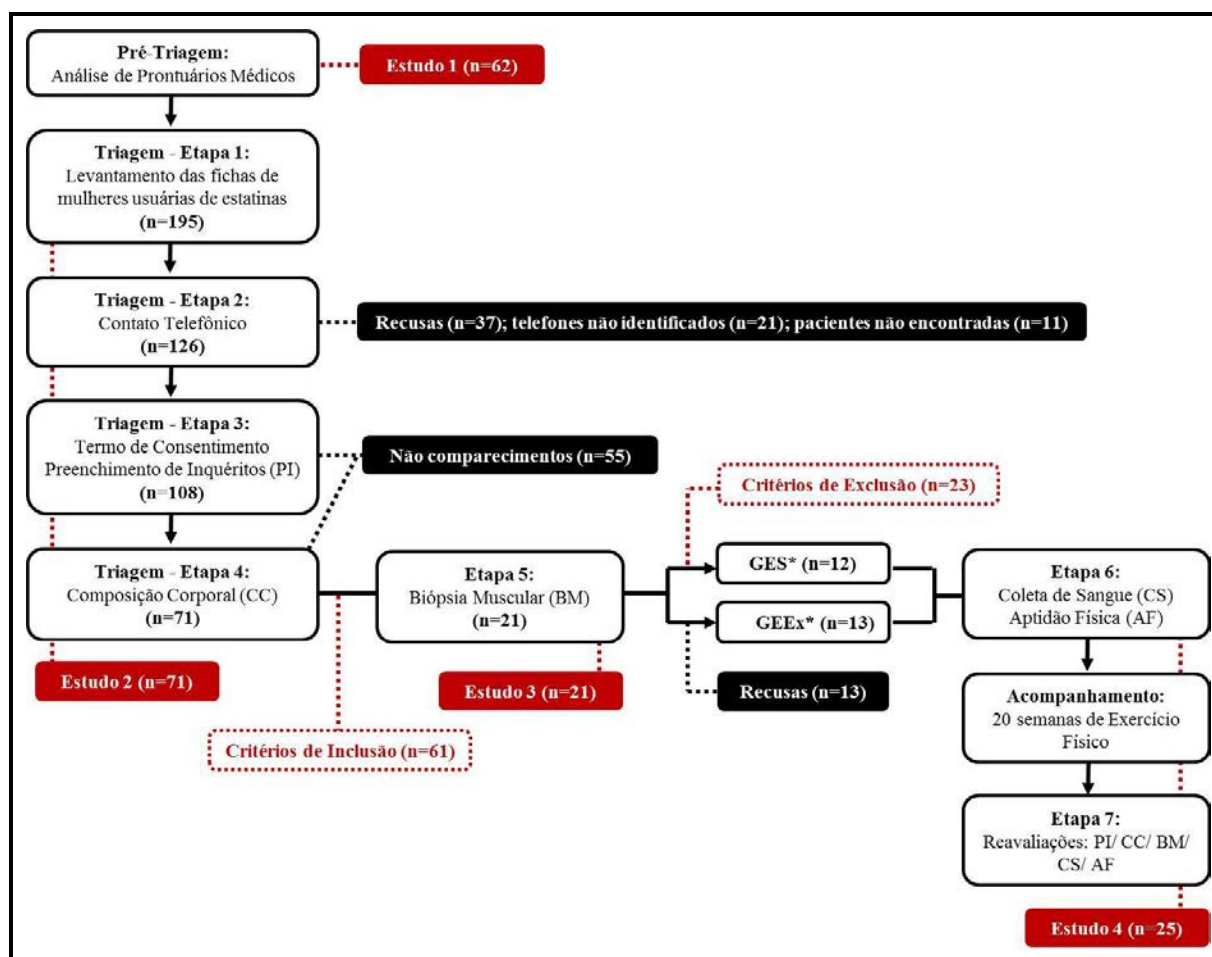


Figura 1.1. Etapas da pesquisa

Nota: GES = Grupo Estatina Sedentário; GEEEx = Grupo Estatina Exercício; *Distribuição por Conveniência.

Nas demais etapas do estudo, participaram apenas as pacientes que se enquadraram nos seguintes critérios de inclusão: estar na menopausa (sem menstruação por no mínimo um ano), ser sedentária, e estar em tratamento regular com estatinas; estas informações foram

obtidas nas etapas de triagem. Foram consideradas aptas para continuar na investigação 61 mulheres, que foram convidadas a realizarem o procedimento de biópsia muscular nas dependências do Hospital Estadual (HE) de Bauru, São Paulo, conduzido por médico treinado e habilitado para esta atividade; 21 pacientes aceitaram participar desta etapa, sendo que as recusas não impediram a continuidade no estudo. Parte do material obtido com as biópsias foi utilizada para explorar as características histopatológicas da musculatura das usuárias de estatinas e sua influência na função muscular; estas informações constituem o estudo 3 (Capítulo 5).

Para a realização do estudo 4 (Capítulo 6), que consistiu em submeter as usuárias de estatinas à prática regular de exercícios físicos, foram excluídas as pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, doenças renais ou hepáticas, limitações ortopédicas ou musculoesqueléticas, hipotireoidismo, e tratamento com medicamentos que interagem com as estatinas. Das 61 pacientes que contemplavam os critérios de inclusão, 38 estavam aptas a permanecerem no estudo, das quais 25 concordaram em participar das etapas da intervenção. Estas pacientes foram distribuídas por conveniência no grupo sedentário (n=12) ou no grupo exercitado (n=13), foram encaminhadas para coleta de sangue na UBS, e realizaram testes de capacidade funcional antes de iniciar a intervenção.

O programa de exercícios físicos foi realizado na Praça de Esportes do Departamento de Educação Física da UNESP, campus de Bauru, em duas turmas, sendo as 20 semanas contempladas nos períodos de Abril a Agosto de 2012, bem como Setembro de 2012 a Fevereiro de 2013; ambas as turmas realizaram suas atividades no período da manhã (08h30 às 10h30). Transcorrido o tempo da intervenção, as pacientes foram reavaliadas com todos os procedimentos anteriormente citados.

CAPÍTULO 2

ATUALIZAÇÃO CLÍNICA

TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS COM ESTATINAS E EXERCÍCIOS FÍSICOS: EVIDÊNCIAS RECENTES DAS RESPOSTAS MUSCULARES

Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2015

<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150005>

2.1. Resumo

A associação do tratamento medicamentoso por estatinas com a prática de exercícios físicos pode reduzir substancialmente o risco de mortalidade cardiovascular de indivíduos dislipidêmicos, porém a sua prática vem sendo associada à exacerbação de quadros miopáticos. O presente trabalho tem como objetivo apresentar os resultados mais recentes da literatura específica sobre os efeitos das estatinas e de sua associação ao exercício físico na musculatura esquelética. Para tanto, realizou-se levantamento da literatura nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando a combinação dos unitermos: Estatina/Estatinas, Exercício e Músculo (Statin AND Exercise AND Muscle), sendo selecionados apenas artigos originais publicados entre Janeiro de 1990 e Novembro de 2013; foram analisados 16 artigos que avaliavam o efeito da associação das estatinas com exercício agudo ou crônico na musculatura esquelética. Os resultados dos estudos apontaram que atletas podem experimentar efeitos deletérios na musculatura esquelética quando do uso de estatinas, visto que os quadros de exacerbação da lesão muscular pelo exercício são mais frequentes com treinamento intenso ou exercícios agudos excêntricos e extenuantes. O treinamento físico moderado, por sua vez, quando associado às estatinas, não aumenta os relatos de dor nem os níveis de creatina quinase, além de acarretar em ganhos nas funções musculares e metabólicas advindas do treinamento. Sugere-se, portanto, que pacientes dislipidêmicos em tratamento com estatinas sejam expostos ao treinamento físico aeróbio combinado a exercícios resistidos, de intensidade moderada, em três sessões semanais, sendo que a oferta do treinamento físico previamente à administração do tratamento medicamentoso, quando possível, se faz desejável.

2.2. Introdução

O excesso de lipídios séricos é reconhecido como um dos mais significantes fatores de risco para doenças cardiovasculares. Isoladamente, as alterações lipídicas são responsáveis por 56% das doenças cardíacas e 18% dos casos de infarto, sendo ainda associadas a um terço dos casos de mortalidade no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Devido à magnitude de seus efeitos, grandes esforços vêm sendo realizados pela comunidade médica para prevenir e controlar esse quadro metabólico, sendo as estratégias terapêuticas recomendadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, e adotadas pelos especialistas da área, o estímulo à adoção de uma alimentação saudável, o aumento da prática de exercícios físicos e a prescrição de medicamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; 2013).

Especificamente sobre a terapêutica medicamentosa, os inibidores da enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), também conhecidos como estatinas, são a classe de medicamentos mais efetiva para o tratamento das alterações lipídicas (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; 2013). Evidências recentes indicam que a associação do tratamento medicamentoso com a prática de exercícios físicos pode reduzir substancialmente o risco de mortalidade cardiovascular de indivíduos dislipidêmicos quando comparados a ambos os tratamentos separadamente, sugerindo que o tratamento com estatinas, associado com nível de aptidão física de moderado a alto, oferece proteção adicional contra a morte cardiovascular prematura (KOKKINOS *et al*, 2013).

Todavia, o uso das estatinas está associado à ocorrência de efeitos musculares indesejáveis, como dores, câibras e/ou rigidez muscular (BRUCKERT *et al*, 2005; JOY; HEGELE, 2009; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006), além de redução da força muscular em idosos (KRISHNAN; THOMPSON, 2010); a prática de exercícios físicos, por sua vez, está relacionada à exacerbação desses desconfortos, estando diretamente associada à intensidade dos esforços realizados (BRUCKERT *et al*, 2005; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006).

Claramente, esta realidade se apresenta como um paradoxo, uma vez que não é desejável que a inatividade física seja um pré-requisito para o tratamento com estatinas sem complicações. Faz-se, portanto, necessário maior aprofundamento sobre as evidências desta relação, bem como esclarecimento acerca dos mecanismos pelos quais estes efeitos são mediados. Face ao exposto, o objetivo do presente trabalho foi apresentar resultados recentes

da literatura técnica específica sobre os efeitos da associação de estatinas ao exercício físico na musculatura esquelética.

2.3. Métodos

O levantamento dos trabalhos foi realizado nas bases de dados *PubMed* e *SciELO*, utilizando a combinação dos unitermos Estatina/Estatinas, Exercício e Músculo (*Statin AND Exercise AND Muscle*). Foram selecionados para esta atualização apenas artigos originais, em língua inglesa ou portuguesa, publicados entre Janeiro de 1990 e Novembro de 2013, que visavam avaliar o efeito da associação das estatinas com exercício agudo ou crônico na musculatura esquelética. Trabalhos de revisão, editoriais, correspondências e consensos não foram incluídos. Foram encontrados 109 artigos na busca pelo *Pubmed*, dos quais 15 artigos originais que contemplavam os critérios estabelecidos; a busca na *SciELO*, por sua vez, resultou em um artigo original, totalizando 16 artigos analisados.

Foram extraídos dos artigos os dados referentes à amostra (tamanho amostral, sexo, idade e grupos de estudo), às especificidades da terapêutica medicamentosa (tipo e dose da estatina), ao protocolo de exercício físico (tipo e intensidade do exercício, e tempo de intervenção), além dos resultados encontrados e conclusões dos estudos.

2.4. Resultados e Discussão

Os resultados do presente trabalho são descritos no corpo do texto e sistematizados no quadro 2.1. Uma vez que o entendimento da ação das estatinas na musculatura esquelética é fundamental para a compreensão dos efeitos da sua associação ao exercício, considerou-se relevante contextualizar o leitor sobre estes aspectos e, portanto, os resultados são apresentados em dois tópicos.

2.4.1. Estatinas e a musculatura esquelética

As estatinas agem inibindo a atividade da enzima HMG-CoA redutase, não permitindo formação de mevalonato (figura 2.1), o que acarreta em redução na síntese hepática do colesterol e, como consequência, aumento da síntese dos receptores de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) nos hepatócitos, aumentando assim sua captação da circulação para repor o colesterol intracelular (VEILLARD; MACH, 2002). Apesar de bem

tolerada pela maioria dos pacientes, a estatina está relacionada à ocorrência de efeitos tóxicos musculares (BROWN, 2008; THOMPSON; CLARKSON; KARAS, 2003), os quais podem ser leves ou graves, variando desde a mialgia à rabdomiólise, e podem atingir 5 a 10% dos pacientes (BRUCKERT *et al*, 2005; JOY; HEGELE, 2009; THOMPSON; CLARKSON; KARAS, 2003; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006).

Segundo Parker & Thompson (2012), a identificação da real incidência das alterações musculares pelo uso de estatinas pode ser considerada praticamente impossível, uma vez que estes problemas geralmente não são avaliados em ensaios clínicos financiados por indústrias farmacêuticas; porém, ressaltam que relatos clínicos têm confirmado a suspeita de que os agravos musculares produzidos pelas estatinas são muito mais frequentes. De fato, estudos retrospectivos em registros médicos têm indicado que lesões e dores musculoesqueléticas são mais comuns entre usuários de estatinas comparados aos seus pares não usuários (MANSI *et al*, 2013), sendo elevada a quantidade de relatos associados à estatina como suspeita primária (HOFFMAN *et al*, 2012).

Ensaio clínico randomizado para uso de atorvastatina (80mg/dia) ou placebo por seis meses em *design* duplo-cego (THOMPSON *et al*, 2010), verificou maior incidência de mialgia entre os indivíduos tratados, sendo que apenas os sintomáticos apresentaram redução nos valores de força/resistência musculares (PARKER *et al*, 2013), não sendo observadas relações entre os aumentos de CK e a função muscular, indicando que os níveis deste marcador de lesão não são preditivos de sintomas musculares associados às estatinas (BALLARD *et al*, 2013). Essas evidências indicam que as estatinas podem causar danos musculares aos seus usuários, porém a inconsistência sobre a forma de identificação dessas alterações limita a identificação de sua incidência (THOMPSON; CLARKSON; KARAS, 2003; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006).

As teorias mais disseminadas quanto aos mecanismos de lesão muscular por estatinas estão relacionadas à inibição da formação de mevalonato pelo medicamento que, por sua vez, limita a formação de vários compostos intermediários da biossíntese do colesterol (figura 1), como a ubiquinona (coenzima Q10), um dos intermediários da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial (DI STASI *et al*, 2010; MEADOR; HUEY, 2010; SIRVENT; MERCIER; LACAMPAGNE, 2008). Apesar de haver evidências quanto à disfunção mitocondrial devido à deficiência de coenzima Q10 (CoQ10) (MURAKI *et al*, 2012), este mecanismo de lesão muscular por estatinas é bastante controverso na literatura, visto que a suplementação com ubiquinona não tem demonstrado melhorar a função muscular

(DEICHMANN; LAVIE; ANDREWS, 2010), sugerindo possíveis efeitos diretos do medicamento na musculatura.

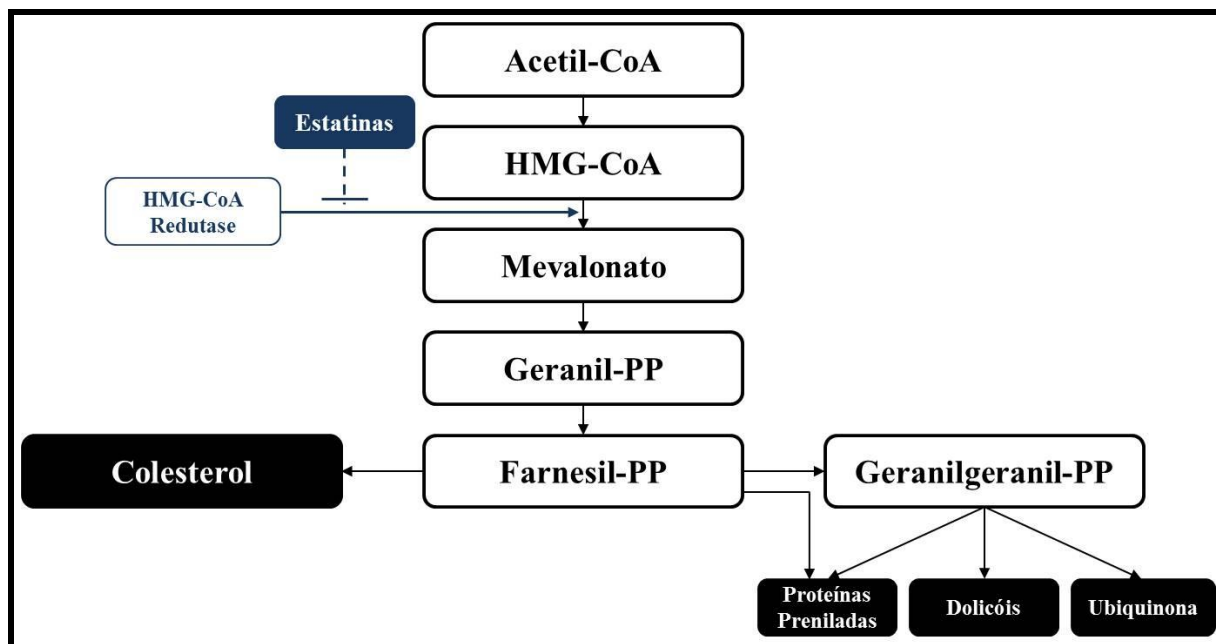


Figura 2.1. Estágios da biossíntese do colesterol e ação das estatinas.

Nota: A enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) redutase catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato; a ação de inibição desta enzima pelas estatinas acarreta na redução de síntese do colesterol, bem como de demais intermediários (proteínas preniladas, dolicois e ubiquinona), os quais poderiam contribuir para as lesões musculares decorrentes do uso das estatinas. *Legenda:* –PP= pirofosfato.

Estudo do músculo extensor longo dos dedos (EDL) de ratos (n=32) indicou que o tratamento medicamentoso com hipolipemiantes altera a expressão de proteínas envolvidas na defesa celular contra o estresse oxidativo, sendo ainda observada redução significativa da expressão de enzimas oxidativas e glicolíticas, demonstrando uma tendência da terapêutica em modificar proteínas associadas aos sistemas de fornecimento energético (CAMERINO *et al*, 2011). De maneira semelhante, Bouitbir *et al* (2011; 2012) verificaram que baixas doses de atorvastatina podem aumentar a produção e a concentração de espécies reativas de oxigênio, além de reduzir a respiração mitocondrial máxima, o conteúdo de glicogênio muscular e o conteúdo de DNA mitocondrial da musculatura esquelética de ratos, indicando que a estatina pode induzir estresse oxidativo na musculatura esquelética e, consequentemente, provocar disfunção mitocondrial por redução de sua biogênese.

Resultados semelhantes vêm sendo encontrados em pesquisas com humanos. No estudo de Stringer *et al* (2013), verificou-se que a musculatura esquelética de pacientes sintomáticos apresentou menor conteúdo de DNA mitocondrial que a de assintomáticos, sugerindo que as estatinas podem induzir a depleção do DNA mitocondrial. Ademais, Larsen

et al (2013) verificaram que indivíduos tratados com sinvastatina apresentaram reduzido conteúdo de CoQ10, de proteínas antioxidantes, de compostos do complexo IV da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e de fibras tipo 1 quando comparados aos seus pares sem medicamento, sugerindo que a exposição às estatinas pode limitar a capacidade máxima de fosforilação mitocondrial do músculo esquelético.

Todavia, as alterações mitocondriais parecem representar a fase inicial da cascata de mecanismos deletérios induzidos pelas estatinas. Segundo Sirvent *et al* (2005a; 2005b) e Sirvent; Mercier; Lacampagne (2008), as alterações na cadeia respiratória mitocondrial resultaria em uma despolarização da membrana interna da mitocôndria acarretando na extrusão de cálcio que, por sua vez, elevaria suas concentrações sarcoplasmáticas, bem como sobrecarregaria o retículo sarcoplasmático, resultando nas denominadas “ondas de cálcio” e na consequente miotoxicidade induzida pela estatina. Apesar dos efeitos isolados das estatinas na homeostase de cálcio terem sido relatados na musculatura de ratos (LIANTONIO *et al*, 2007) e de indivíduos tanto sintomáticos (MOHAUPT *et al*, 2009) como assintomáticos (DRAEGER *et al*, 2010), aparentemente sua desregulação é, de fato, consequência das lesões mitocondriais.

De fato, em estudo recente, Sirvent *et al* (2012) observaram que a musculatura esquelética de indivíduos em tratamento com estatinas, sintomáticos ou não, apresentou alterações no complexo I da cadeia de transporte de elétrons, as quais modificaram a função mitocondrial e desregularam a homeostase de cálcio, confirmando os resultados previamente encontrados por eles nos experimentos *in vitro*. Resultados semelhantes foram encontrados no ensaio clínico randomizado duplo-cego desenvolvido por Galtier *et al* (2012), os quais verificaram que a toxicidade muscular induzida pela atorvastatina estava associada a um mecanismo fisiopatológico em que as alterações na respiração mitocondrial decorrentes do medicamento acarretaram em homeostase irregular de cálcio.

Analisadas em conjunto, estas evidências explicam, em grande parte, a miotoxicidade induzida pelas estatinas: as alterações mitocondriais e da homeostase de cálcio estão associadas às modificações na produção de proteínas ativadas pelo cálcio, como as caspases e calpaínas, as quais, por sua vez, têm relação direta com os processos apoptóticos, degradação proteica e remodelação muscular; ademais, este quadro pode modificar o acoplamento excitação-contração das fibras, acarretando episódios de fraqueza muscular, dores e câibras (DRAEGER *et al*, 2010; SIRVENT; MERCIER; LACAMPAGNE, 2008).

2.4.2. Ação das estatinas e dos exercícios físicos na musculatura esquelética

Os efeitos negativos das estatinas na musculatura esquelética, bem como a relatada redução da capacidade de esforço com o uso do medicamento, culminam numa crescente disseminação da teoria de exacerbação destas lesões pela associação da estatina aos exercícios físicos, o que pode ser caracterizado como fator limitador da recomendação da prática de atividade física nos quadros de dislipidemia. Na tentativa de esclarecer estas relações, as informações do levantamento bibliográfico são apresentadas em subtópicos que contemplam os efeitos das estatinas em atletas, as respostas aos exercícios agudos e crônicos, bem como os mecanismos responsáveis pelas respostas musculares a essa interação.

2.4.2.1. Uso de estatinas em atletas

Em se tratando de exercícios físicos, faz-se relevante compreender quais os efeitos das estatinas na musculatura de atletas. A esse respeito, Sinzinger & O'Grade (2004) avaliaram 22 atletas profissionais de diferentes modalidades, todos diagnosticados com hipercolesterolemia familiar, os quais foram acompanhados por oito anos, sendo administradas diferentes classes de estatinas. Dos atletas avaliados, 78% não toleraram nenhum dos compostos administrados; os sintomas experimentados foram similares entre atletas e tipos de estatinas administradas, e se apresentaram como dores, câibras e fraqueza. Após a cessação do uso do medicamento, os sintomas desapareceram em todos os atletas por volta de três semanas.

Em estudo mais recente, Parker *et al* (2012) avaliaram 37 atletas usuários de estatinas há mais de seis meses e 43 indivíduos controles, antes e após uma prova de maratona. Os resultados apontaram que os corredores de maratona usuários de estatinas apresentaram aumentos mais significantes nos valores de CK após 24 horas do término da prova quando comparados aos não usuários. Conclui-se, portanto, que atletas podem experimentar efeitos deletérios na musculatura esquelética quando do uso das estatinas, visto que estas podem exacerbar o dano muscular associado ao exercício físico intenso e extenuante, tanto realizado agudamente ou como parte do treinamento (quadro 2.1).

Quadro 2.1. Descrição dos estudos que investigaram o efeito das estatinas e dos exercícios físicos sobre a musculatura esquelética.

REFERÊNCIA	AMOSTRA	TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA	PROTOCOLO DE EXERCÍCIO FÍSICO	RESULTADOS
USO DE ESTATINAS EM ATLETAS				
PARKER et al., 2012	n=80 indivíduos (59♂ e 21♀)	Tipo e doses variados de estatinas (n=37)	Corrida de uma maratona	↑ CK após 24 horas no grupo estatina
ESTATINAS E EXERCÍCIOS FÍSICOS AGUDOS				
THOMPSON, et al., 1997	n=59 homens (18-65 anos) Ensaio randomizado duplo cego	Lovastatina (40 mg/dia; n=22) ou Placebo (n=27) por 5 semanas	Esteira rolante (45"; 15% inclinação; 65% FC _{máx}) Flexão de cotovelo (4x10 repetições; 50% FM)	↑ CK após 24 e 48 horas da caminhada no grupo lovastatina
REUST et al., 1991	n=10 homens (27-28 anos) Ensaio randomizado duplo cego cruzado	Lovastatina (40mg/dia; n=5) ou Placebo (n=5) por 30 dias	Esteira rolante (60"; 14% inclinação; 3 km/h)	→ CK após lovastatina comparado com placebo
KEARNS et al., 2008	n=79 homens Ensaio randomizado	Atorvastatina (10mg/dia, n=42; ou 80mg/dia, n=37) por 5 semanas	Esteira rolante (3x15"; 15% inclinação; 65% FC _{máx})	↑ CK total, CK-MB e dor muscular após exercício
PANAYIOTOU et al., 2013	n=28 homens sedentários (>65 anos)	Atorvastatina (10-80 mg/d; n=14) há ≥ 1 ano	Extensão de joelho (5x8 CE máximas; 2 sessões)	Função muscular semelhante entre grupos
URSO et al., 2005	n=8 homens sedentários (18-30 anos) Ensaio randomizado duplo cego	Atorvastatina (80 mg/dia; n=4) ou placebo (n=4) por 4 semanas	Extensão de joelho (300 CE) antes e após tratamento	≠ Expressão de genes da via UPS, de catabolismo e de apoptose
ESTATINAS E EXERCÍCIOS FÍSICOS CRÔNICOS				
ACCIOLY et al., 2012	n=80 ratos machos (dieta hiperlipídica, n=60; dieta padrão, n=20) em 8 grupos	Sinvastatina (20 mg, n=20), fluvastatina (10mg, n=20) ou placebo (n=20)	Esteira rolante (60"; 9,75 m/min) 5x/sem por 8 semanas	> Frequência de alterações morfológicas após estatina, com ou sem exercício
SEACHRIST et al., 2005	n=48 ratas fêmeas divididas em 8 grupos	Cerivastatina (0,1; 0,5; 1,0 mg/kg/d) ou placebo por 14 dias	Esteira rolante (25"; 20 m/min; 15° de inclinação) 5x/sem por 2 semanas	Exacerbação da degeneração muscular; envolvimento mitocondrial
MEEH, et al., 2010	n=38 homens idosos sedentários	Tipo e doses variados de estatinas (n=14)	Cicloergômetro (30"; 55% CM) 2x/sem e 8 exercícios resistidos (3x8 repetições; 55 e 75%) 1x/sem, 12 semanas	↑ CM, força muscular, densidade e função mitocondrial muscular em ambos os grupos
MIKUS et al., 2013	n=37 indivíduos sedentários com fator de risco para SM (13♂ e 24♀; 25-59 anos)	Sinvastatina (40mg/d) (n=19)	Esteira rolante (45"; 60-75% FCr) 5x/sem por 12 semanas	↑MM e ↓na atividade da citrato sintase muscular
COEN et al., 2009	n=31 indivíduos sedentários (15♂ e 16♀; 40-65 anos) Ensaio randomizado	Rosuvastatina (10 mg/d) por 20 semanas	Esteira rolante (20"; 60-70% FCr) e 8 exercícios resistidos (70-80% 1RM), 3x/sem por 10 semanas	↑ CK após 48hs da 1ª sessão; ausência de relatos de dor/fadiga
MECANISMOS DAS RESPOSTAS MUSCULARES ÀS ESTATINAS E EXERCÍCIOS FÍSICOS				
BOUITBIR et al., 2011	n=34 ratos machos divididos em 4 grupos	Atorvastatina (10 mg/kg/d; n=18) ou placebo por 2 semanas	Esteira rolante (40"; 40cm/s com aumento de 5cm/s até exaustão; 1 sessão)	↑ EROS e ↓ respiração mitocondrial
WU et al., 2011	n=10 sujeitos (5♂ e 5♀; 35-69 anos)	Tipo e doses variados de estatinas por 4 semanas	Flexões plantares (40% CM) por 7" ou até exaustão	↑ Tempo de recuperação metabólica e → CK
HUBAL et al., 2011	- n=14 usuários de estatinas (n=9 sintomáticos; n=6 assintomáticos)	Sinvastatina ou Atorvastatina (10-80 mg) até mialgia (2 semanas a 4 meses)	Sentar e levantar de uma cadeira por 300 vezes ou até exaustão	↓ expressão de genes da fosforilação oxidativa e de proteínas mitocondriais nos sintomáticos
MEADOR, HUEY, 2011	n=59 camundongos divididos em 6 grupos	Cerivastatina (1mg/kg/dia) ou solução salina (dias 15-28)	Roda de corrida voluntária (adaptados: dias 1-28; não adaptados: dias 15-28)	Adaptação ao exercício preveniu perda de força e ↑ fadiga associados à estatina
BOUITBIR et al., 2012	n=20 ratos machos (treinados, n=10; sedentários, n=10)	Aplicação de atorvastatina (4, 10, 40, 100, 200 e 400 µM) no músculo plantar	Esteira rolante (30"; 40cm/s; 15% inclinação) por 10 dias	↑ tolerância mitocondrial ao medicamento e ↓ na produção de radicais livres

Legenda: ↑ - Aumento; ↓ - Redução; → - Manutenção; ≠ - Diferente; > - Maior; x/sem - Vezes por Semana; CE - Contrações Excêntricas; CK - Creatina Quinase; CK-MB - Creatina Quinase Cardíaca; CM - Carga Máxima; EROS - Espécies Reativas de Oxigênio; FC_{máx} - Frequência Cardíaca Máxima; FCr - Frequência Cardíaca de Repouso; FM - Força Máxima; MM - Massa Magra; RM - Repetição Máxima; SM - Síndrome Metabólica; UPS - Ubiquitina Proteassoma.

2.4.2.2. Estatinas e exercícios físicos agudos

Os estudos pioneiros que visavam identificar a exacerbação da lesão muscular pelo exercício foram ensaios clínicos randomizados duplo-cegos para uso de lovastatina (40 mg/dia) ou placebo, realizados em homens adultos (n=59, 18-65 anos) (THOMPSON *et al*, 1997) ou jovens (n=10, 27-28 anos) (REUST; CURRY; GUIDRY, 1991), os quais verificaram que a oferta aguda do esforço excêntrico e extenuante de caminhada em descida, após tratamento de quatro semanas com lovastatina (40 mg/dia), poderia aumentar (THOMPSON *et al*, 1997) ou não (REUST; CURRY; GUIDRY, 1991) os valores de creatina quinase (CK) sérica. Estudo mais recente reproduziu o protocolo de pesquisa acima, no qual homens adultos (n=79, >40 anos) foram randomicamente expostos a doses de 10 mg ou 80 mg de atorvastatina por quatro semanas, sendo então submetidos a uma sessão de exercício excêntrico agudo e extenuante de caminhada em descida; verificou-se que a exposição ao esforço após o uso do medicamento aumentou os níveis de CK e os relatos de dor em ambos os grupos, não sendo identificadas diferenças significantes entre os tratamentos com baixa ou alta dose (KEARNS *et al*, 2008). Em conjunto, os resultados apresentados indicam um possível efeito exacerbador da lesão muscular em resposta a estas associações.

Em contrapartida, estudo transversal que investigou os efeitos de sessões agudas de exercícios excêntricos isocinéticos dos extensores de joelho (cinco séries de oito repetições voluntárias máximas) na função muscular de homens idosos (n=28, >65 anos) em tratamento com atorvastatina (10 – 80 mg/dia) há mais de um ano, verificou ausência de diferenças na função muscular, em ambos os momentos pré e pós-esforço, comparados aos pacientes do grupo controle; esses resultados indicaram que o exercício excêntrico proposto não impactou negativamente o torque, a amplitude de movimento e a sensação de dor durante agachamento e caminhada nos usuários de estatinas (PANAYIOTOU *et al*, 2013).

Nessa mesma direção, no ensaio randomizado duplo cego para o uso de atorvastatina (80 mg/dia) ou placebo por quatro semanas em homens saudáveis (n=8, 18 - 30 anos), no qual Urso *et al*. (2005) ofertaram exercício agudo extenuante, caracterizado por 300 contrações excêntricas de membros inferiores, antes e após o tratamento medicamentoso, não foram encontrados aumentos significantes nos níveis de CK com a associação do medicamento ao esforço; todavia, verificou-se que essa interação aumentou a expressão de genes envolvidos no catabolismo proteico e na via de ubiquitina proteassoma (UPS), alterando o balanço entre degradação e reparo proteico muscular, indicando que ausência de modificações no CK pode não refletir as respostas do tecido muscular.

De maneira geral, os estudos apresentados fazem crer que homens em uso de diferentes classes de estatinas, em doses baixas ou altas, apresentam alterações na função e nos marcadores de lesão muscular quando expostos a sessões agudas de exercícios físicos excêntricos e extenuantes de caminhada em descida, mas não de exercícios excêntricos de membros inferiores isoladamente, porém alertam que esta realidade não descarta a ocorrência de possíveis alterações estruturais e metabólicas no tecido muscular. Ressalta-se, ainda, que a heterogeneidade dos protocolos metodológicos, bem como a ausência de estudos em mulheres, limita de maneira significativa estas conclusões, indicando, portanto, a necessidade de novos estudos para se estabelecer satisfatoriamente esta relação.

2.4.2.3. *Estatinas e exercícios físicos crônicos*

Considerando as adaptações do organismo decorrentes do treinamento, pode-se supor que as respostas musculares aos exercícios crônicos sejam distintas daquelas observadas nos exercícios agudos. Estudo experimental com animais, o qual avaliou os efeitos de 60 minutos de atividade física aeróbia moderada (9,75 m/min) em esteira rolante, realizada cinco vezes por semana durante dois meses, concomitante ao tratamento com sinvastatina (20mg/kg) e fluvastatina (20mg/kg) em ratos Wistar, demonstrou que o uso do medicamento provocou alterações musculares de leve a grave no músculo sóleo, as quais foram mais frequentes quando houve associação do medicamento com o exercício (ACIOLLY *et al.*, 2012).

Nesta mesma direção, no estudo em cobaias realizado por Seachrist *et al.* (2005), elevadas doses de cerivastatina foram administradas concomitante à prática de exercício físico intenso em esteira por 14 dias; os resultados apontaram que esta associação aumentou os níveis de CK e exacerbou a degeneração das mitocôndrias e de outras organelas da musculatura esquelética. As evidências dos estudos com animais indicam que o treinamento físico, tanto de alta como de moderada intensidade, quando associado ao tratamento com estatinas em doses baixas ou potencialmente lesivas, acarreta em lesões musculares. Em contrapartida, pesquisas realizadas em humanos têm apresentado resultados distintos.

No estudo realizado por Meex *et al.* (2010), homens idosos, usuários ou não de estatinas, foram expostos a protocolo de treinamento de 12 semanas, caracterizado pela prática de exercício aeróbio moderado em cicloergômetro e exercícios resistidos três vezes por semana, sendo avaliados oxidação de substratos, recuperação de fosfocreatina e expressão de proteínas dos complexos da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial da musculatura esquelética. Os resultados deste estudo mostraram que o tratamento com estatinas

(atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina e sinvastatina) em várias doses não limitou a prática de exercícios físicos nem os ganhos decorrentes do treinamento na massa muscular e na qualidade mitocondrial dos praticantes, indicando que as associações propostas foram seguras.

Ao comparar indivíduos adultos previamente sedentários e com fatores de risco para síndrome metabólica (n=37, 25 – 59 anos), expostos a 12 semanas de exercício físico moderado em esteira rolante, realizado cinco dias na semana de forma isolada (n=19) ou associado ao uso de sinvastatina (40 mg/dia, n=18), Mikus *et al.* (2013) verificaram que apesar da associação ter causado reduções mais significantes no CT e LDL-c, os aumentos na aptidão cardiorrespiratória e na atividade da enzima citrato sintase do músculo vasto lateral em resposta ao exercício foram atenuados nos indivíduos tratados com estatina, indicando que o medicamento pode inibir algumas respostas adaptativas do organismo ao exercício físico. Apesar de relevantes, estes resultados foram obtidos com ausência de um grupo somente em uso de estatinas, o que limita consideravelmente o avanço no conhecimento acerca da exacerbação dos efeitos deletérios da estatina pelo exercício físico.

A esse respeito, o presente levantamento na literatura encontrou apenas um trabalho que avaliou o efeito da adição do exercício físico crônico moderado ao tratamento regular com rosuvastatina (10 mg/dia) em indivíduos adultos dislipidêmicos de ambos os sexos (n=31, 40 – 65 anos). Neste ensaio clínico randomizado, verificou-se que tanto o tratamento medicamentoso, quanto sua associação a 12 semanas de treinamento moderado em esteira rolante e exercícios resistidos, ofertados três vezes por semana, acarretaram em reduções significantes no perfil lipídico dos participantes, sendo a redução na LDL-oxidada mais efetiva nos indivíduos exercitados. Os usuários de estatina que praticaram exercícios físicos tiveram aumento no consumo máximo de oxigênio comparado aos seus pares sedentários, o mesmo ocorrendo para as variáveis de força muscular, sem aumento nos níveis de CK ou na quantidade de relatos de dor, o que demonstra que esta associação acarreta em melhorias nas variáveis de saúde de seus praticantes, sem danos adicionais na musculatura (COEN *et al.*, 2009).

Em síntese, observa-se que o tratamento com estatinas, tanto em homens idosos como para a população adulta em geral, quando associado a 12 semanas de treinamento moderado com exercícios aeróbios e resistidos, não aumenta os relatos de dor nem os níveis de CK, além de acarretar em ganhos nas funções musculares e metabólicas advindas do treinamento. Apesar do reduzido número de evidências e da necessidade de estudos mais longos, com diferentes modalidades e intensidades de treinamento, e com a exploração das alterações do

tecido muscular, estes resultados apontam que a realização de exercícios físicos moderados durante tratamento com estatinas é seguro e mais benéfico do que se manter sedentário.

2.4.2.4. Mecanismos das respostas musculares às estatinas e exercícios físicos

Até o presente momento, as evidências das pesquisas apontam que o treinamento intenso realizado por atletas, bem como a prática de exercícios físicos excêntricos e extenuantes, podem exacerbar os danos musculares da administração de estatinas. A esse respeito, Meador; Huey (2010) propuseram em seu estudo de revisão alguns dos mecanismos pelos quais o exercício físico exacerbaria as lesões musculares por estatinas. Segundo os autores, os danos mitocondriais ocasionados pelas estatinas, associados ao aumento do fluxo energético e depleção de glicogênio em decorrência do exercício, poderiam ser um fator de exacerbação; no entanto, acrescentam outras possibilidades, como a ativação da via das proteínas quinases sinalizadas pelos isoprenoides e estimuladas pela contração muscular, bem como aumentos na atividade da via de UPS mediados tanto pelas estatinas como pelo exercício físico.

Apesar desse modelo teórico-explicativo sobre os possíveis mecanismos de exacerbação das lesões musculares, as evidências científicas que comprovam tais hipóteses ainda são escassas. O aumento na expressão de genes envolvidos no catabolismo proteico e na via de UPS foi identificado apenas na pesquisa de Urso *et al* (2005), ao passo que os danos mitocondriais e os distúrbios no fornecimento energético são mais explorados, tendo sido verificados tanto no estudo de Seachrist *et al* (2005), como em estudos mais recentes.

A esse respeito, Bouitbir *et al* (2011) verificaram que ratos tratados com atorvastatina (10 mg/kg/dia) apresentaram prejuízo na função mitocondrial do músculo plantar; a exposição destes animais a um teste de esforço exaustivo em esteira rolante produziu 226% mais espécies reativas de oxigênio (EROs) que o grupo placebo, sendo ainda observada uma redução na respiração máxima mitocondrial (-39%), a qual se relacionou de forma significativa com a menor distância percorrida no teste ($r=0,62$; $p<0,01$). As EROs são geradas na mitocôndria como resultado do metabolismo energético, e o aumento na sua produção pode causar danos aos lipídios, proteínas e DNA celular, alterando a função mitocondrial e desencadeando efeitos deletérios à musculatura. Estes resultados indicam que o exercício exaustivo, associado ao prejuízo mitocondrial decorrente do tratamento com estatinas, de fato exacerba as perturbações metabólicas na musculatura esquelética, produzindo um estado mais oxidante nesta estrutura e, conseqüentemente, reduzindo a capacidade de esforço dos animais.

Esta perturbação no sistema de fornecimento energético muscular pelo uso das estatinas também vem sendo encontrada em humanos, como no trabalho de Wu *et al* (2011), os quais caracterizaram a cinética de recuperação da fosfocreatina (PCr) após esforço de panturrilha em sujeitos de ambos os sexos (n=10, 35 - 69 anos) tratados com estatinas por quatro semanas. A taxa de recuperação metabólica da PCr muscular é um parâmetro utilizado como um índice da capacidade oxidativa muscular *in vivo*, sendo que maior tempo de recuperação reflete prejuízo na fosforilação oxidativa e/ou na síntese de ATP mitocondrial. Os resultados apontaram que a exposição à estatina não alterou os níveis de CK, porém acarretou no aumento significativo do tempo de recuperação metabólica após esforço (de 28,1 para 55,4 segundos; $p=0,02$), sugerindo que esse medicamento pode prejudicar a função oxidativa mitocondrial, o que poderia explicar os possíveis acometimentos musculares decorrentes de sua associação ao esforço.

Apesar das evidências indicarem prejuízo mitocondrial não seletivo na musculatura dos usuários de estatina, indivíduos sintomáticos aparentemente são mais predispostos e apresentam prejuízo mais acentuado. A esse respeito, Hubal *et al* (2011) avaliaram o padrão da expressão global de genes na musculatura esquelética de indivíduos de ambos os sexos, usuários de estatinas miálgicos (n=9) ou não (n=5), em resposta ao exercício excêntrico. Após quatro meses de tratamento medicamentoso, verificou-se que os pacientes que manifestavam sinais e sintomas clássicos de mialgia apresentaram redução na expressão de NADH do complexo I da cadeia de transporte de elétrons, bem como de succinato desidrogenase no complexo II, citocromo c oxidase no complexo IV e de ATP4B no complexo V, indicando que deficiências pré-existent na produção energética poderiam contribuir no desenvolvimento de sintomas desencadeados pelo esforço durante terapia por estatinas.

Entretanto, as informações sobre a associação de estatinas aos exercícios crônicos moderados sugerem que outras respostas além da exacerbação da lesão muscular podem ocorrer. Segundo Meador; Huey (2010), as adaptações musculares decorrentes do treinamento, como o aumento de proteínas protetoras antichoque (relacionadas à redução do estresse oxidativo, inibição de apoptose e atenuação do dano muscular), supressão direta de fatores apoptóticos e aumento na biogênese mitocondrial, podem acarretar na atenuação da lesão muscular. Para testar esta hipótese, os mesmos autores submeteram camundongos a 14 dias de tratamento conjunto de exercícios físicos e estatina, após prévia adaptação de 14 dias ao exercício ou sedentarismo, e verificaram que o medicamento reduziu a força muscular e a resistência à fadiga dos animais sedentários e não adaptados, comparados aos adaptados,

indicando que adaptação ao exercício protege a musculatura esquelética contra os efeitos deletérios das estatinas (MEADOR; HUEY, 2011).

De maneira semelhante, Bouitbir *et al* (2012) verificaram que o treinamento por dez dias em esteira rolante melhorou a capacidade oxidativa e antioxidante do músculo plantar de ratos Wistar comparados aos sedentários, e que a exposição *in vitro* da musculatura dos sedentários à atorvastatina reduziu a capacidade oxidativa de forma dose-dependente; todavia, demonstraram que o prejuízo da função mitocondrial decorrente da exposição ao medicamento foi menor na musculatura dos animais treinados, indicando efeito protetor do exercício físico relacionado à melhora da respiração mitocondrial e capacidade antioxidante visando atenuação do estresse oxidativo induzido pela estatina.

A extrapolação destes resultados para seres humanos parece sugerir que indivíduos fisicamente ativos previamente ao tratamento com estatinas podem estar protegidos dos efeitos deletérios do medicamento, indicando que a prescrição do treinamento físico antes da terapêutica medicamentosa com estatinas pode representar uma medida preventiva aos efeitos musculares. Apesar das evidências, Bonfim *et al* (2014) verificaram recentemente que muitos dos pacientes com dislipidemia em tratamento com estatinas são sedentários e, portanto, não estariam previamente protegidos caso optem por mudanças no seu estilo de vida.

2.4.3. Contribuições Práticas

Em estudo de revisão recente, Opie (2013) explorou sucintamente as controvérsias entre os efeitos benéficos cardíacos e os efeitos colaterais miopáticos da associação de estatinas e exercícios físicos, e delimitou algumas orientações práticas para essa realidade. Baseado nos achados de Kokkinos *et al* (2013), os quais verificaram que o tratamento com estatinas associado a um nível de aptidão física de moderado a alto oferece proteção adicional contra a morte cardiovascular prematura, e em uma metanálise de estudos prospectivos que verificaram a relação de dose-resposta entre intensidade de esforço e proteção cardiovascular, o autor recomenda a prática de caminhada rápida por pelo menos três horas semanais para manutenção da proteção cardiovascular, porém não apresenta mais especificações quanto à intensidade.

Atentando para os efeitos colaterais musculares, o autor propõe que os indivíduos dislipidêmicos em uso de estatinas que tenham a corrida limitada por conta da dor muscular isolada, optem pela realização de caminhadas rápidas ou corridas leves; todavia, ressalta que a falta de evidências na literatura para lidar com casos em que a dor seja acompanhada de

aumento dos níveis de creatina quinase, permite que tanto a cessação ou redução da dose do medicamento, como a redução da intensidade do esforço sejam possíveis medidas terapêuticas, alertando para a urgente necessidade de realização de novas pesquisas para se encontrar o equilíbrio entre sintomas musculares e níveis de proteção cardiovascular (OPIE, 2013).

Em síntese, considerando o estado atual da arte, observa-se que os quadros de lesão muscular pelas estatinas podem ser exacerbados pelos treinamentos físicos de alta intensidade e por exercícios agudos excêntricos e extenuantes, ao passo que a prática crônica de exercícios com intensidade moderada, tanto previamente quanto concomitantemente ao tratamento com estatinas, pode atenuar os quadros lesivos e até melhorar a função muscular de seus praticantes (figura 2.2). Nesse sentido, sugere-se que pacientes dislipidêmicos em tratamento com estatinas sejam expostos ao treinamento físico aeróbio combinado a exercícios resistidos, de intensidade moderada, em três sessões semanais. A oferta do treinamento físico previamente à administração do tratamento medicamentoso se faz desejável, porém nos casos em que esta realidade seja impraticável, sugere-se cautela na prescrição das atividades físicas durante as primeiras semanas, quando exercícios extenuantes e excêntricos deverão ser evitados.

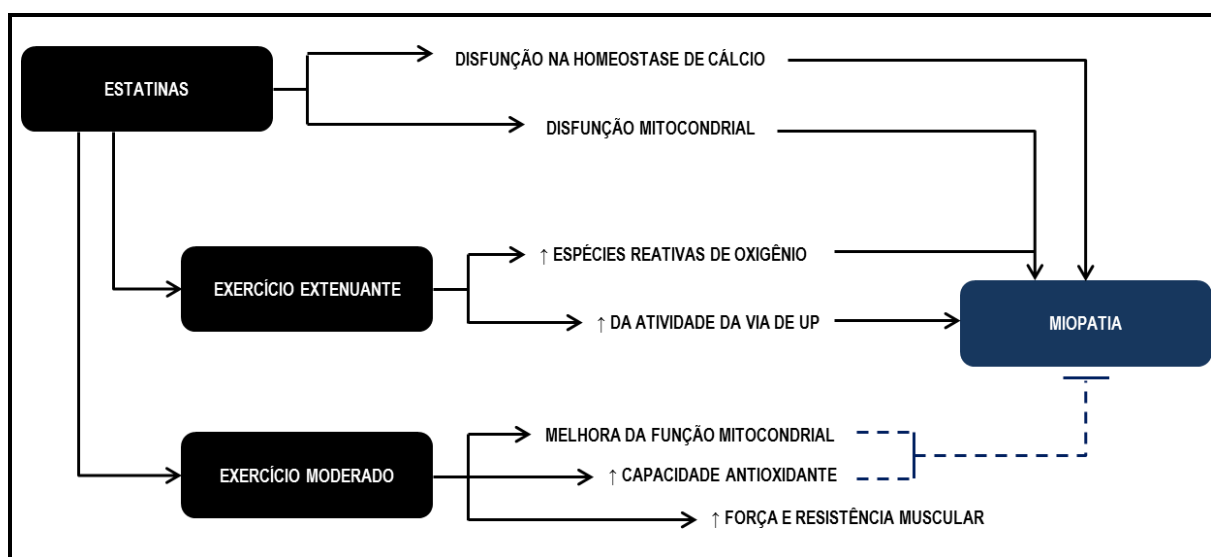


Figura 2.2. Respostas musculares da associação de estatinas com exercícios físicos.

Nota: Exercício extenuante caracterizado por exercícios agudos excêntricos, testes de capacidade máxima e/ou atividades competitivas; exercício moderado caracterizado pelo treinamento aeróbio associado ou não ao treinamento resistido, realizado geralmente em três sessões semanais por 12 semanas. *Legenda:* UP = Ubiquitina Proteassoma

2.5. Conclusão

As evidências das pesquisas apontam que o treinamento intenso realizado por atletas, bem como a prática de exercícios físicos excêntricos e extenuantes, pode exacerbar os danos musculares resultantes da administração de estatinas. Em contrapartida, exercícios crônicos de intensidade moderada, realizados tanto previamente quanto concomitantemente ao tratamento com estatinas, podem atenuar os efeitos lesivos e melhorar a função muscular de seus praticantes.

CAPÍTULO 3

CARACTERIZAÇÃO DA CONDUTA MÉDICA NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO POR ESTATINAS EM UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE

Medicina (Ribeirão Preto), 2013

http://revista.fmrp.usp.br/2013/vol46n1/DClin_Caracteriza%20o%20do%20tratamento%20medicamentoso%20com%20estatinas%20em%20unidade%20b%20sica%20de%20sa%20FAde.pdf

3.1. Resumo

Modelo do Estudo: Estudo retrospectivo. **Objetivo do Estudo:** Caracterizar as condutas frente às alterações lipídicas e efeitos colaterais durante o tratamento com estatinas em unidades básicas de saúde. **Metodologia:** Foram analisados os prontuários médicos de mulheres atendidas em uma unidade básica de saúde, dos quais foram obtidos: presença de doenças, medicamentos em uso, tipo e dose de estatina, resultados de exames bioquímicos, queixas osteomusculares, e cessação do uso da estatina, retroagindo as anotações até a consulta médica da prescrição inicial. **Resultados:** As estatinas prescritas foram sinvastatina e atorvastatina em doses baixas (10-20 mg). As modificações da dose (48,4%) e/ou do tipo (25,4%) ocorreram para adequação do perfil lipídico. Houve redução dos níveis lipídicos sem elevação dos valores de creatina quinase. A cessação de uso do medicamento (30,6%) foi prioritariamente por conta própria (74%), a qual apresentou forte associação com os relatos de desconfortos osteomusculares (Odds Ratio: 6,40[1,53-26,78]). **Conclusão:** A terapêutica com estatina foi eficaz para redução dos níveis séricos de lipídeos, e os autorrelatos de dor foram subestimados, caracterizando-se como o maior fator limitante da aderência ao tratamento.

3.2. Introdução

As dislipidemias são caracterizadas por distúrbios no metabolismo de lipídeos, mais especificamente por alterações quantitativas de suas concentrações sanguíneas, como aumento nos triglicerídeos (TG), no colesterol total (CT), ácidos graxos livres (AGL), e lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), bem como redução na lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Reconhecida como um dos mais significantes fatores de risco cardiovasculares, a dislipidemia isoladamente é responsável pelo desenvolvimento de 56% das doenças cardíacas e 18% dos casos de infarto, sendo ainda, associada a um terço dos casos de mortalidade no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Os inibidores da enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) redutase, também conhecidos como estatinas, são considerados os medicamentos de primeira escolha no tratamento dos distúrbios lipídicos, uma vez que seu uso reduz o LDL-c de 15% a 55%, os TG de 7% a 28%, e elevam o HDL-c de 2% a 10% (PASTERNAK *et al*, 2002; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Tais modificações no perfil lipídico contribuem para a redução da mortalidade cardiovascular, da incidência de eventos isquêmicos coronários agudos e do acidente vascular cerebral, além de facilitar a revascularização do miocárdio (GOLDENBERG; GLEUCK, 2009).

Apesar de bem tolerada pela maioria dos pacientes, a estatina está relacionada à ocorrência de efeitos tóxicos hepáticos e, principalmente, musculares (BROWN, 2008). As lesões musculares decorrentes do uso das estatinas podem ser leves ou graves, variando desde a mialgia à rabdomiólise, e podem atingir cerca de 5 a 10% dos pacientes (JOY; HEGELE, 2009). Os desconfortos musculares se manifestam como dores, câimbras e/ou rigidez muscular, além de redução de força muscular em idosos (BROWN, 2008; JOY; HEGELE, 2009). O método preconizado para o diagnóstico e o acompanhamento da evolução destes desconfortos é a análise laboratorial dos níveis séricos da enzima creatina quinase (CK) juntamente com relatos clínicos, aspectos considerados pelo médico na conduta individual (PASTERNAK *et al*, 2002; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006).

De maneira geral, a eficiência e a relativa segurança demonstradas pelas estatinas tornaram esses medicamentos amplamente utilizados em todo o mundo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007), sendo atualmente um dos mais comercializados. No ano de 2003, a atorvastatina alcançou o recorde de vendas de toda a história da indústria farmacêutica, sendo que o laboratório responsável pela sua comercialização obteve um lucro

de 12,4 bilhões de dólares apenas em 2008 (PFIZER, 2008). Apesar da ampla utilização da estatina, estudos apontam que a aderência dos pacientes ao tratamento é baixa, acarretando no não cumprimento das metas terapêuticas em muitos casos (WONG; JIANG; GRIFFITHS, 2011).

Mauskop; Borden (2011) destacam três diferentes razões que podem influenciar a aderência dos pacientes ao tratamento com estatinas: i) fatores dos pacientes, como condição socioeconômica, comorbidades e efeitos colaterais; ii) fatores médicos, como a aderência do profissional à aplicação das recomendações de diretrizes e interações com os pacientes; e, iii) do sistema de saúde, relacionados às questões de custo do medicamento e de acesso ao tratamento. Desta forma, considerando que as estatinas são amplamente utilizadas em nosso meio, faz-se relevante verificar como os fatores mencionados acima influenciam na prescrição, na aderência e na adoção de políticas públicas na atenção básica.

No Brasil, este fármaco é distribuído gratuitamente pelo sistema público de saúde e, por esta razão, pode-se supor que o fator relacionado ao sistema de saúde não seja representativo na aderência dos pacientes ao tratamento. Neste contexto, este trabalho teve por objetivo caracterizar as atitudes de mulheres usuárias de estatinas acompanhadas em uma unidade básica de saúde (UBS) e a conduta médica frente às alterações no perfil lipídico e aos efeitos colaterais decorrentes do uso deste fármaco.

3.3. Materiais e Métodos

O estudo retrospectivo foi conduzido a partir da análise dos prontuários de todas as mulheres usuárias de estatina, acompanhadas em uma unidade básica de saúde de cidade de porte médio do interior do Estado de São Paulo. O município em questão conta com dezessete UBS distribuídas na área urbana, tendo sido escolhida para este estudo a maior unidade da região central da cidade. Nesta unidade, a prescrição e o acompanhamento do tratamento dos pacientes acometidos pela dislipidemia são realizados de acordo com as diretrizes atuais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007), sendo o tratamento medicamentoso disponibilizado gratuitamente.

Inicialmente, foram identificados na unidade todos os usuários de estatinas. Numa etapa posterior, foram selecionadas apenas as mulheres, devido ao seu maior acometimento pelos desconfortos musculoesqueléticos decorrentes do uso do medicamento. A análise dos prontuários foi caracterizada pela busca de informações para responder a duas questões, a

saber: i) situação atual de saúde da usuária; e ii) informações referentes ao histórico de uso da estatina.

Em relação à primeira questão, os dados foram obtidos a partir dos registros da última consulta médica, onde foram observados: a) os registros de outras doenças; b) as anotações de todos os medicamentos em uso, com atenção especial para aqueles com interação farmacológica potencial com as estatinas e aumentam o risco de efeitos colaterais, como fibratos, ciclosporina, antifúngicos, antibióticos do grupo macrolídeo, verapamil, inibidores da HIV protease, nefazodona e amiodarona; c) o tipo e a dose habitual de estatina; e d) relato de queixas osteomusculares.

Além disso, foram também obtidos dos prontuários os resultados do último exame bioquímico, sendo considerados apenas os realizados no máximo três meses antes da última consulta. Foram utilizados neste trabalho os parâmetros relacionados ao perfil lipídico (CT, LDL-c, HDL-c e TG), além dos biomarcadores de lesão muscular (Creatina Quinase [CK]) e hepática (Alanina Aminotransferase [ALT] e Aspartato Aminotransferase [AST]), sendo os resultados classificados em normais ou alterados ([CT > 200 mg/dL]; [LDL-c $\geq$ 160 mg/dL]; [HDL-c < 50 mg/dL]; [TG > 150 mg/dL]; [CK > 170 U/l]; [ALT > 31 U/mL]; [AST > 32 U/mL]) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Com relação às condutas adotadas durante o tratamento com estatinas, a análise dos prontuários foi realizada retroagindo as anotações até a consulta médica de sua prescrição inicial; a partir deste momento, fez-se o registro das informações referentes ao perfil bioquímico, bem como do tipo e da dose de estatina primeiramente administrada, sendo ainda calculado o tempo total de uso. A partir desta consulta, realizou-se o levantamento das informações contidas nos prontuários visando identificar as condutas realizadas, sendo registrados: a) alterações no tipo ou na dose de estatina administrada e os motivos para a modificação (para redução mais acentuada nos parâmetros lipídicos; por ter atingido sua adequação; ou se para início de interações medicamentosas); b) episódios de cessação do uso, as causas motivadoras, e os relatos de reuso; e c) presença de desconfortos musculares, sendo identificados o tipo de queixa, os locais acometidos e a quantidade de consultas em que eles foram relatados.

Os dados obtidos foram categorizados considerando-se a presença/ausência de determinadas características, ou realizando agrupamentos de acordo com a variável em questão. Para análise dos dados categóricos realizou-se a análise de frequência para identificar as características das usuárias das estatinas, o teste de qui-quadrado para verificar a existência de associações entre variáveis, e a regressão logística binária para indicar a magnitude das

mesmas; os dados contínuos de perfil bioquímico foram apresentados como média e desvio padrão da média, e submetidos à análise não-paramétrica das diferenças entre duas medidas dependentes, utilizando o teste de Wilcoxon. Todas as análises foram realizadas por meio do software SPSS 17.0 for Windows, sendo adotado nível de significância de $p < 0,05$.

3.4. Resultados

3.4.1. Situação atual de saúde das usuárias

Foram identificadas na referida UBS 62 mulheres com dislipidemia que faziam uso regular de estatina ($64,1 \pm 10,7$ anos; peso: $69,5 \pm 14,3$ kg). Dentre as comorbidades apresentadas, a mais frequente foi hipertensão arterial sistêmica (83,9%), seguida pelo diabetes mellitus (40,3%), hipotireoidismo (16,1%), artrite ou artrose (4,8%), e fibromialgia (1,6%).

O uso de outros fármacos além das estatinas foi documentado em 92% das mulheres, sendo que os antihipertensivos (85,5%) e os hipoglicemiantes (38,7%) foram os mais frequentes. Os medicamentos mais prescritos para o controle da pressão arterial eram da classe dos diuréticos (45,2%), os inibidores da enzima conversora de angiotensina (38,7%) e os betabloqueadores (33,9%); entre os hipoglicemiantes, a metformina foi o mais utilizado (38,7%), seguido pelas sulfonoréias (6,5%). Verificou-se ainda que 13% da casuística faziam uso de medicamentos que potencialmente interagem com as estatinas (fibratos [n=4], amiodarona [n=2], antifúngicos [n=1] e verapamil [n=1]).

A prescrição da sinvastatina foi feita em 78,7% dos casos, enquanto que a atorvastatina em 21,3% das mulheres. Em relação à dosagem diária, verificou-se que a dose mínima dos hipolipemiantes foi de 10 mg (sinvastatina: 8,3%; atorvastatina: 38,5%; total: 14,8%) e a máxima de 40 mg (sinvastatina: 25%; atorvastatina: 38,5%; total: 27,9%), sendo elevada a prescrição de doses de 20 mg (sinvastatina: 64,6%; atorvastatina: 23%; total: 55,7%). As queixas de desconfortos osteomusculares foram verificadas em nove (14,5%) pacientes, sendo que as dores musculares ocorreram em seis e as articulares em três. No momento da última consulta, verificou-se número expressivo de mulheres com parâmetros alterados de CT (41,7%), HDL-c (71,2%) e TG (44,3%), ao passo que os biomarcadores de lesão muscular e hepáticos aumentados apresentaram baixa ocorrência.

3.4.2. Histórico de uso da estatina

A partir da análise retroativa dos prontuários, foram identificadas 49 usuárias de estatinas que possuíam o registro da prescrição médica inicial do medicamento. Os dados indicaram que os medicamentos prescritos no início do tratamento foram a sinvastatina (79,2%) e a atorvastatina (20,8%); além disso, verificou-se que a prescrição das doses diárias eram de 10 mg (sinvastatina: 36,8%; atorvastatina: 70%; total: 43,8%) e 20 mg (sinvastatina: 63,2%; atorvastatina: 30%; total: 56,2%).

Em relação ao tempo de uso do medicamento, verificou-se que seis pacientes foram indicadas a iniciar o tratamento na última consulta médica e, portanto, não possuíam histórico do uso. Em contrapartida, as demais mulheres (n=43) apresentaram uma média de $22,9 \pm 18,9$ meses de uso de estatina, variando de três a 80 meses, aproximadamente. Considerando este intervalo, realizou-se a classificação das usuárias segundo tempo de uso: i) até 5,9 meses (14,0%); ii) de seis a 17,9 meses (41,9%); iii) de 18 a 29,9 meses (14,0%); e iv) acima de 30 meses (30,2%). Constatou-se que grande parte das usuárias de estatina encontrava-se em uso do medicamento entre seis a 18 meses.

O levantamento acerca das alterações no tipo do medicamento durante o tempo de uso indicou que uma parcela expressiva das mulheres (25,6%) modificou o tipo de estatina administrada, sempre alternando entre sinvastatina e atorvastatina. Verificou-se, ainda, que para a maior parte das pacientes a dose primeiramente prescrita foi mantida (51,2%), porém, para uma parcela expressiva delas houve aumento das doses (41,9%). Nestes casos, a maior parte das pacientes recebeu a prescrição para adequação do perfil lipídico (90,5%), sendo mínimo o número de reduções (7%), as quais geralmente estavam associadas ao início do uso conjunto de fibrato (figura 3.1A).

Ainda nessa perspectiva, as análises de qui-quadrado indicaram presença de associação entre a modificação da dose do medicamento com a ocorrência de queixas osteomusculares ($p=0,041$), sendo que os resultados da análise estatística apresentados na tabela 3.1 indicaram que as pacientes submetidas ao aumento nas doses de estatina tiveram quatro vezes mais chances de apresentarem queixas osteomusculares que aqueles que tiveram suas doses mantidas ou reduzidas durante o tratamento.

Com relação à cessação do tratamento, verificou-se uma frequência de aproximadamente 30%, sendo a primeira ocorrência em média $5,3 \pm 2,5$ meses após o início. Além disso, observou-se que a grande maioria das pacientes parou de tomar o medicamento por conta própria (74%), sendo que os casos em que a cessação do uso foi parte da prescrição

médica estavam associados ao início do uso de fibrato, à adequação do perfil bioquímico ou ao aumento de transaminases (figura 3.1B). Neste último caso, a reintrodução da medicação não foi realizada, ao passo que em todos os outros ela foi novamente inserida, inclusive nos quadros de cessação por conta própria.

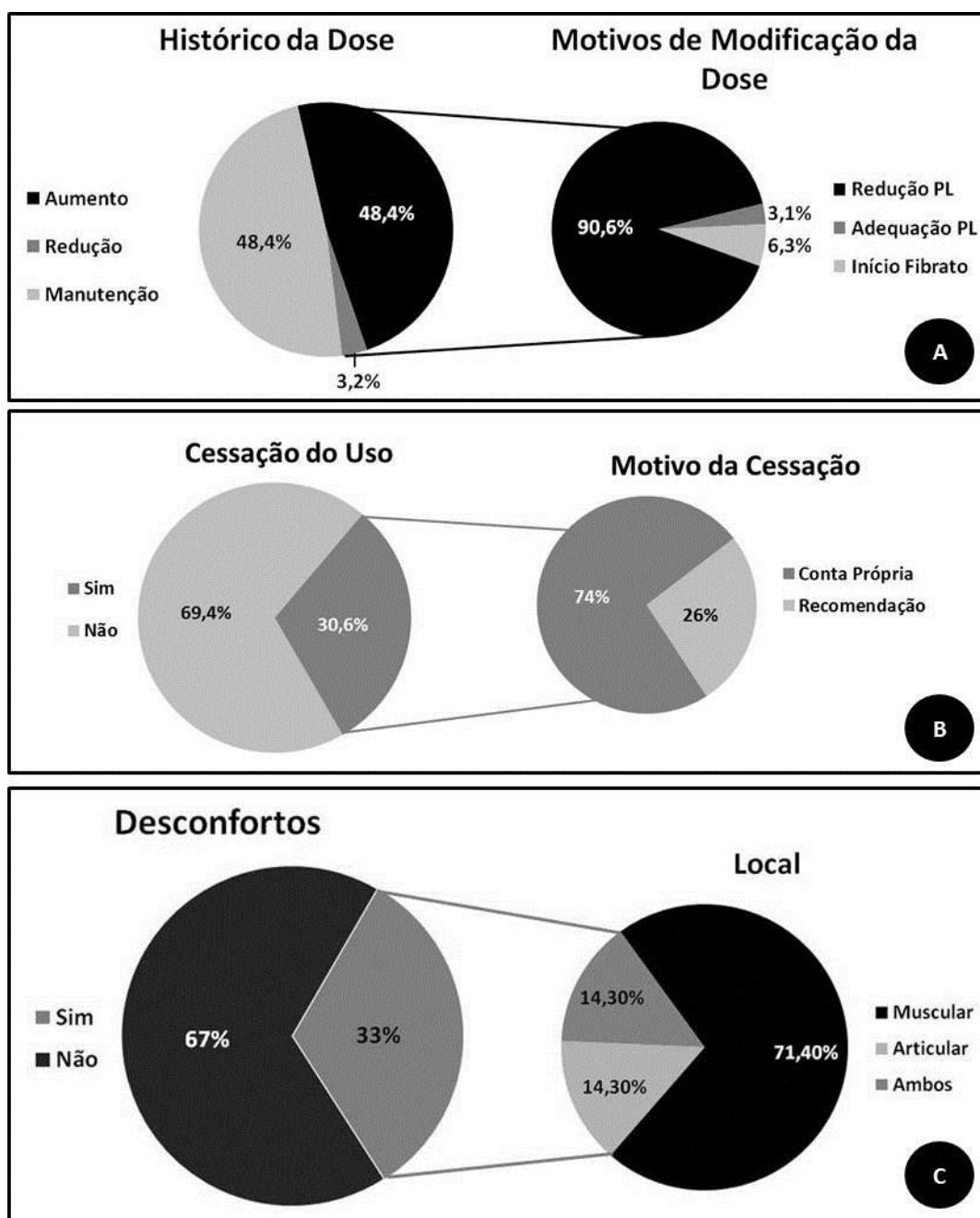


Figura 3.1. Características do histórico do uso de estatina.

Legenda: PL = Perfil Lipídico.

As queixas osteomusculares foram observadas em mais de 30% das pacientes, sendo as musculares mais frequentes que as articulares (figura 3.1C). Nas alterações musculares,

verificou-se que o local mais frequente da queixa eram os membros inferiores, ao passo que as articulares, em sua maioria, são associadas aos dedos das mãos. Adicionalmente, a tabela 3.2 aponta que as pessoas que referiram queixas osteomusculares apresentaram 6,4 vezes mais chance de interromper o tratamento medicamentoso comparativamente aos não queixosos.

Tabela 3.1. Distribuição da frequência de ocorrência de queixas osteomusculares de acordo com a modificação da dose do medicamento.

Dose de Estatina	Queixas Osteomusculares		Taxa de Odds (IC95%)
	Presente (%)	Ausente (%)	
Aumento	9(50,0)	9(50,0)	4,0(1,04-15,38)
Redução/Manutenção	5(20,0)	20(80,0)	

Os valores dos exames bioquímicos relacionados à primeira prescrição da estatina são apresentados na tabela 3.3. Verificou-se que o parâmetro do perfil lipídico mais frequentemente alterado era o CT, seguido pelo HDL-c, TG e LDL-c. Com relação aos marcadores de lesão muscular, verificou-se que 10 mulheres apresentaram valores de CK alterados (17,1%) e, destas, 7 (12%) também apresentaram alteração dos marcadores de lesão hepática (AST e ALT). Os resultados da análise de qui-quadrado apontaram que a escolha pelo tipo de estatina, bem como pelas doses prescritas não apresentou associação com os parâmetros lipídicos que se encontravam alterados no início do tratamento ($p>0,05$).

Tabela 3.2. Distribuição da frequência de interrupção do tratamento de acordo com a ocorrência de queixas osteomusculares.

Queixas Osteomusculares	Interrupção do Tratamento		Taxa de Odds (IC95%)
	Sim (%)	Não (%)	
Presente (%)	8(57,1)	6(42,9)	6,40(1,53-26,78)
Ausente (%)	5(17,2)	24(82,8)	

A análise da evolução dos parâmetros bioquímicos, para o qual se considerou os valores obtidos na data de início do uso do medicamento e aqueles da última consulta médica, indicou que apenas o colesterol total apresentou alteração significativa, tendo seus níveis reduzidos (tabela 3.3). Em contrapartida, verificou-se que o tratamento administrado pelas

mulheres do estudo não elevou os níveis dos biomarcadores de lesão muscular e hepática, sendo que apenas uma pequena parcela apresentou valores alterados no último exame.

Tabela 3.3. Evolução dos parâmetros bioquímicos (mg/dL) das usuárias de estatinas.

Parâmetros Bioquímicos	Inicial		Atual		p
	Média±DP	Parâmetros Alterados (%)	Média±DP	Parâmetros Alterados (%)	
CT (n=45)	234,0±41,1	78,3	197,8±48,1	41,7	0,002
HDL-c (n=42)	47,7±12,7	59,1	44,74±10,0	74,5	0,079
LDL-c (n=37)	146,7±32,7	29,3	123,2±37,5	18,2	0,055
TG (n=45)	180,8±86,1	56,5	156,5±89,2	43,8	0,157
CK (n=28)	104,3±57,1	17,1	111,2±61,8	23,1	0,848
AST (n=27)	20,7±5,9	9,1	20,7±9,9	7,5	0,675
ALT (n=27)	22,7±11,9	11,8	19,8±10,7	5,0	0,709

Legenda: CT = Colesterol Total; HDL-c = Lipoproteína de Alta Densidade; LDL-c = Lipoproteína de Baixa Densidade; TG = Triglicérides; CK = Creatina Quinase; AST = Aspartato Aminotransferase; ALT = Alanina Aminotransferase. *Nota:* Para fins de análise estatística, foram considerados apenas os pacientes que apresentavam no prontuário clínico os resultados iniciais e finais dos parâmetros.

3.5. Discussão

Expressiva parcela das pacientes dislipidêmicas era acometida por outras comorbidades, sendo a hipertensão arterial e a diabetes mellitus as mais frequentes. De maneira semelhante, Turi *et al* (2011) verificaram, em amostra composta por 222 usuários de duas UBS de Bauru, que 59,9% possuía hipertensão e diabetes, dos quais, 31,5% eram também acometidos por hipercolesterolemia. Além disso, Menezes *et al* (2011) observaram frequências elevadas de hipertensão arterial e dislipidemia entre pacientes diabéticos usuários de “Academias da Cidade” de Belo Horizonte; estas investigações demonstram ser forte associação entre essas doenças.

A terapêutica recomendada para o tratamento destas desordens envolve estratégias de tratamento medicamentoso e não medicamentoso, dependendo de cada caso e dos fatores de risco envolvidos na gênese das doenças (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005). Quanto ao tratamento medicamentoso, os dados da presente pesquisa corroboram com as recomendações acima, uma vez que demonstram que mais de 90% faziam uso de estatinas associadas a outro medicamento. Apesar da necessidade do tratamento das comorbidades, atenção especial deve ser atribuída às interações medicamentosas, uma vez que alguns fármacos podem afetar o metabolismo das estatinas resultando no aumento de sua

concentração e, portanto, acarretando em risco aumentado da manifestação de efeitos colaterais (VENERO; THOMPSON, 2009).

Nesta investigação, verificou-se que apesar do grande número de medicamentos administrados aos pacientes, a frequência de uso dos fármacos que interagem com as estatinas foi baixa, sendo mais frequente o uso conjunto com fibratos. A esse respeito, as diretrizes nacionais apontam que casos de rabdomiólise podem ocorrer devido à associação de estatinas e fibratos, recomendando evitá-la ou prescrevê-la com cautela (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Na presente pesquisa, verificou-se que nos casos onde esta associação se fez necessária, a conduta adotada foi de redução da dose de estatina para dar início à terapêutica conjunta com fibratos, demonstrando cautela na prescrição.

Em contrapartida, para uma parcela expressiva das mulheres, verificou-se a necessidade de aumento das doses do medicamento durante o tratamento, bem como da modificação do tipo de estatina, visando maior adequação dos níveis lipídicos. Estas ocorrências podem estar relacionadas às baixas doses prescritas no início do tratamento, bem como à limitação dos tipos de estatinas prescritas. No município em questão, a disponibilidade gratuita de estatina pelo sistema de saúde se restringe à sinvastatina e atorvastatina, classes de alto e intermediário risco para sua ocorrência (BRUCKERT *et al*, 2005; RALLIDIS; FOUNTOULAKI; ANASTASIOU-NANA, 2011). Assim, considerando que a ocorrência de miopatia por estatinas é dose-dependente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006), a prescrição inicial e a manutenção de baixas dosagens durante o tratamento podem ser consideradas condutas preventivas ao desenvolvimento destes efeitos colaterais.

A esse propósito, apesar da ausência de associação entre o tipo de estatina prescrita no início do tratamento e o parâmetro lipídico alterado, observou-se redução significativa nos valores de colesterol total. Além disso, apesar da redução dos valores de LDL-c ter apresentado significância marginal, o que pode estar relacionado ao número reduzido da amostra, os resultados apresentados indicam que as medidas terapêuticas adotadas foram eficazes no controle dos quadros de dislipidemia. Esta assertiva é ainda reforçada pelas baixas frequências de ocorrência de alterações dos parâmetros hepáticos e musculares, o que se faz extremamente relevante, visto que os raros, porém possíveis efeitos colaterais das estatinas acometem predominantemente estes tecidos (BROWN, 2008; GENEST *et al*, 2009; MANCINI *et al*, 2011; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002; PASTERNAK *et al*, 2002; REINER *et al*, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Como alternativa para reduzir o risco de intolerância à estatina, recomenda-se o monitoramento da terapêutica pela obtenção inicial dos parâmetros lipídicos, bem como das transaminases e creatina quinase, os quais devem ser reavaliados semestralmente (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002; PASTERNAK *et al*, 2002; REINER *et al*, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Os dados obtidos a partir dos prontuários clínicos dos pacientes demonstrou que este procedimento vem sendo realizado dentro da UBS avaliada, uma vez que os exames solicitados para avaliar os parâmetros lipídicos eram sempre acompanhados pela avaliação de transaminases e CK. A partir destes parâmetros, as condutas a serem tomadas no tratamento podem ser ponderadas - assim, recomenda-se o monitoramento dos usuários que apresentem elevações de 1 a 3 vezes o limite superior da normalidade nas transaminases (GENEST *et al*, 2009; MANCINI *et al*, 2011; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002; PASTERNAK *et al*, 2002; REINER *et al*, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007), ou de 3 a 7 vezes na CK, ao passo que valores acima de 3 e 10 vezes esse limite, respectivamente, requerem a suspensão do medicamento (GENEST *et al*, 2009; MANCINI *et al*, 2011; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002; PASTERNAK *et al*, 2002; REINER *et al*, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSON, 2006).

Apesar dessas recomendações, ainda há muita controvérsia no meio clínico e científico quanto ao uso da CK na identificação das lesões musculares por estatinas. Isto porque, em muitos casos, o paciente pode apresentar CK aumentada com ausência das manifestações clínicas (GLEUCK *et al*, 2009), como também apresentar as manifestações clínicas e possuir valores normais de CK (THOMPSON; CLARKSON; ROSENSON, 2006). De fato, verificou-se neste estudo que grande parte das mulheres apresentou queixas osteomusculares durante o período de tratamento com estatinas; e ainda, que a presença destas queixas se associou de forma significativa ao aumento da dose do medicamento, podendo ser considerada fator de risco para interrupção do uso do medicamento por conta própria.

Estes dados demonstram que, apesar da ausência de valores de CK acima de 10 vezes os valores normais, sendo desnecessária a interrupção do uso do medicamento, as manifestações clínicas foram decisivas para a aderência do paciente ao tratamento. Tem-se observado que os desconfortos mais comuns relacionados ao uso de estatinas se apresentam como dores, câimbras e/ou rigidez muscular (BRUCKERT *et al*, 2005), além da redução da força (KRISHNAN; THOMPSON, 2010), problemas estes que interferem negativamente na realização das atividades diárias (BRUCKERT *et al*, 2005; JOY; HEGELE, 2009;

THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006). Sobre estes dados, Thompson; Clarkson; Rosenson (2006) ressaltam que o autorrelato de dor pelo paciente deve ser levado em consideração tanto quanto os valores de CK, sendo que ambas as situações devem ser consideradas indicativos de lesão muscular por estatinas.

Os relatos de desconfortos musculares utilizados neste estudo foram obtidos diretamente das anotações contidas no prontuário clínico do paciente e, em alguns casos, dado o caráter multifatorial destas queixas, podem não apresentar relação causal com o uso da estatina, o que pode ser entendido como uma limitação do estudo. Entretanto, se considerada a forte associação entre estes relatos habituais na atenção básica e a cessação do uso do medicamento por conta própria observada na presente pesquisa, pode-se inferir que as ocorrências de efeitos colaterais musculares pelas estatinas na prática clínica estão subestimadas, apontando para a necessária atenção aos relatos individuais de dor.

Tomados em conjunto, os resultados deste estudo sugerem que o tratamento com estatina no sistema de saúde pública de Bauru/SP é realizado predominantemente com sinvastatina e atorvastatina em doses baixas, sendo as modificações de dose e/ou do tipo de medicamento definidas principalmente pela adequação do perfil lipídico. Apontam, ainda, que esta medida terapêutica é eficaz, uma vez que reduz os níveis lipídicos sem elevar substancialmente os valores de creatina quinase, sendo desnecessária a recomendação da suspensão do medicamento. Em contrapartida, observou-se elevada ocorrência de cessação de uso do medicamento por conta própria, a qual apresentou forte associação com os relatos de desconfortos osteomusculares, demonstrando que esta relação é ainda subestimada. Estes dados também indicam que possivelmente o maior fator limitante da aderência ao tratamento com estatinas na saúde pública seja os efeitos colaterais vivenciados pelos pacientes, demonstrando assim a necessidade de dispensar maior atenção aos seus autorrelatos cotidianos de dor.

CAPÍTULO 4

ADERÊNCIA AO TRATAMENTO POR ESTATINAS E FATORES ASSOCIADOS EM USUÁRIAS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Revista da Escola de Enfermagem da USP, 2014

<http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420140000300013>

4.1. Resumo

Objetivo: Identificar a taxa de aderência ao tratamento por estatinas e os possíveis fatores relacionados em usuárias do SUS. **Métodos:** 71 mulheres ($64,2 \pm 11,0$ anos) foram avaliadas quanto ao nível socioeconômico, comorbidades, medicamentos em uso, nível de atividade física, autorrelato de dor muscular, aderência à prescrição médica, composição corporal e perfil bioquímico. Os dados foram submetidos à análise de frequência, teste de qui-quadrado e teste de Mann Whitney ($p < 0,05$). **Resultados:** 15,5% das mulheres não aderiram à prescrição médica para o tratamento com estatinas, as quais possuíam menos comorbidades ($p = 0,01$), consumiam menor quantidade de medicamentos ($p = 0,00$), e apresentaram tendência a serem mais jovens ($p = 0,06$). Estas pacientes apresentaram, ainda, maiores valores de perfil lipídico (CT: $p = 0,01$; LDL-c: $p = 0,02$). As queixas osteomusculares não se associaram à taxa de aderência ao medicamento. **Conclusão:** Os fatores associados à aderência de mulheres dislipidêmicas à prescrição médica de estatinas foram idade, quantidade de comorbidades e quantidade de medicamentos em uso.

4.2. Introdução

As estatinas, também conhecidas como inibidores da enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, são medicamentos eficazes para o tratamento das dislipidemias, uma vez que reduzem de 15% a 55% os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), de 7% a 28% os de triglicérides (TG), e ainda elevam entre 2% a 10% os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) (PASTERNAK *et al*, 2002; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). De maneira geral, as estatinas são bem toleradas pela maioria dos pacientes, sendo que seus efeitos tóxicos atingem principalmente o sistema muscular (BROWN, 2008). As miopatias relacionadas às estatinas atingem cerca de 5 a 10% dos pacientes (JOY; HEGELE, 2009) e podem ser manifestadas como dores, câibras, rigidez muscular (BRUCKERT *et al*, 2005), e redução da força (KRISHNAN; THOMPSON, 2010). Apesar destes efeitos adversos, a eficiência e a relativa segurança demonstradas por estes medicamentos os tornaram mundialmente utilizados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007), posicionando-os entre os mais comercializados, e recordistas de vendas da indústria farmacêutica em 2003.

Entretanto, estudos apontam que a aderência dos pacientes a este tratamento é bastante variável, sendo identificadas taxas entre 30% a 40% (CHAN *et al*, 2010; ESPOSTI *et al*, 2012; PENNING-VAN BEEST *et al*, 2007), 50% a 70% (PERREAULT *et al*, 2009), chegando a até 90% (WONG; JIANG; GRIFFITHS, 2011). Os fatores que influenciam a aderência dos pacientes ao tratamento com estatinas podem ser divididos em três categorias, a saber: relacionados aos pacientes (condição socioeconômica, comorbidades e efeitos colaterais); aos médicos (aplicação das recomendações de diretrizes e interações com os pacientes); e ao sistema de saúde (custo e acesso ao tratamento) (MAUSKOP; BORDEN, 2011). As diferenças de cada realidade avaliada podem contribuir para esta variação. No Brasil, são escassas as informações acerca do tratamento por estatinas no Sistema Único de Saúde (SUS).

Evidências indicam que as diretrizes para o tratamento e prevenção das dislipidemias vêm sendo seguidas pelos médicos do SUS, uma vez que se verificou coerência entre as indicações da Sociedade Brasileira de Cardiologia e as condutas médicas de prescrição e acompanhamento do tratamento do quadro dislipidêmico (BONFIM *et al*, 2013). Ademais, sabe-se que as estatinas são medicamentos gratuitamente fornecidos pelo sistema público de saúde nacional e, portanto, de fácil acesso por toda a população. Entretanto, apesar dos avanços em relação às ações e práticas em saúde no tratamento de dislipidemias, pouco se

sabe sobre a taxa e os fatores determinantes da aderência aos hipolipemiantes entre os pacientes da rede pública de saúde nacional.

Considerando o elevado número de prescrições destes medicamentos, bem como sua distribuição gratuita nos serviços de saúde pública, o levantamento destes aspectos se configura de alta relevância para o delineamento de estratégias mais eficazes, em especial para os profissionais de enfermagem. Na atenção básica, os atendimentos de enfermagem são mais frequentes que as consultas médicas, acarretando em maior contato destes profissionais com os pacientes; estes fatores contribuem de maneira singular na identificação prévia da aderência ao tratamento medicamentoso e de seus efeitos colaterais, bem como para o aconselhamento dos pacientes. Face ao exposto, a presente pesquisa tem como objetivo identificar a taxa de aderência ao tratamento hipolipemiante por estatinas e os possíveis fatores relacionados em usuárias do Sistema Único de Saúde do município de Bauru/SP.

4.3. Materiais e Métodos

4.3.1. Local da pesquisa

A presente pesquisa foi realizada em uma unidade básica de saúde (UBS) da cidade de Bauru/SP. O município em questão conta com vinte UBS distribuídas na área urbana, tendo sido escolhida para este estudo a unidade de maior porte, localizada na região central da cidade. Nesta unidade, a prescrição e o acompanhamento do tratamento dos pacientes acometidos pela dislipidemia são realizados de acordo com as diretrizes atuais, cujos medicamentos são fornecidos gratuitamente pela Secretaria de Saúde do Município (BONFIM *et al*, 2013).

4.3.2. Aspectos éticos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista (UNESP) de Bauru (Protocolo nº 5252/2011), e todas as participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3.3. Recrutamento das pacientes

A triagem das pacientes foi realizada a partir do levantamento das fichas cadastrais dos usuários ativos da unidade, as quais possuem identificação dos portadores de dislipidemia com prescrição para o uso de estatinas. Este levantamento foi realizado nos meses de Janeiro a Março, e Julho a Agosto, do ano de 2012; neste trabalho foram selecionadas apenas as

mulheres, uma vez que estas são as mais acometidas por efeitos colaterais (BRUCKERT *et al*, 2005; JOY; HEGELE, 2009; PASTERNAK *et al*, 2002), bem como as que apresentam menor aderência ao tratamento (WONG; JIANG; GRIFFITHS, 2011).

De um universo de 22.465 prontuários ativos, foram identificadas 195 fichas de pacientes do sexo feminino com prescrição para o uso de estatina, das quais se obteve o nome, data de nascimento e número de telefone. Por meio de contato telefônico, as pacientes foram convidadas a participar do estudo, sendo agendadas duas visitas para coletas de dados com as mulheres que aceitassem fazer parte da pesquisa. Ao final do recrutamento, observou-se 21 telefones não identificados, 11 pacientes não encontradas, 37 recusas e 126 agendamentos; destes, foram obtidas 71 entrevistas, conforme indicado na figura 4.1. Todas as pacientes que não compareceram aos agendamentos foram posteriormente reagendadas, totalizando 55 não comparecimentos.

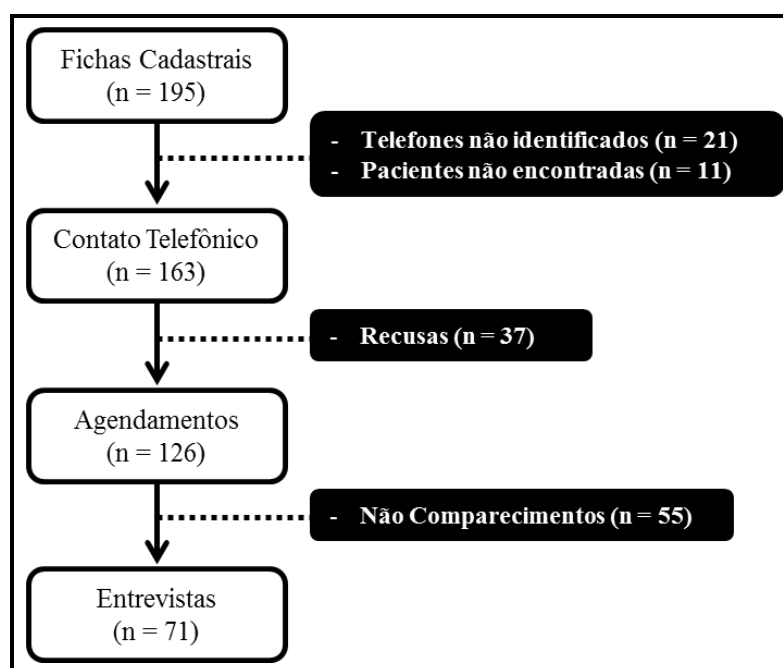


Figura 4.1. Triagem das participantes do estudo

4.3.4. Aplicação de inquéritos

Ao participar da pesquisa, as pacientes responderam inquéritos relacionados à determinação do nível socioeconômico, da condição de saúde, do nível de atividade física habitual, do autorrelato de dor muscular e da adesão ao tratamento com estatinas. O nível socioeconômico foi obtido pelo Critério de Classificação Econômica para o Brasil (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, 2009), que considera as

classes A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E. Para esta pesquisa, os níveis foram agrupados, sendo as pacientes classificadas em classes alta (A e B), média (C) e baixa (D e E).

A condição de saúde foi obtida por anamnese, que consistiu na identificação da presença de comorbidades e demais medicamentos em uso (anexo C, página 132). Para a análise dos dados foi realizada a somatória das comorbidades hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade e sua categorização em i) 1 comorbidade e ii) 2 ou mais comorbidades, bem como a contabilização do total de medicamentos em uso e sua categorização em i) até 2 medicamentos e ii) 3 ou mais medicamentos em uso.

O nível de atividade física habitual foi obtido pelo questionário de Baecke traduzido e validado (FLORINDO; LATORRE, 2003), que determina a atividade física nos domínios do deslocamento, do lazer e da ocupação. Para análise dos dados foram utilizados os valores brutos fornecidos pela contabilização dos pontos propostos pelo instrumento para cada domínio, bem como a classificação das pacientes como ativas ou sedentárias (<180 minutos por semana de prática de atividades físicas moderadas ou vigorosas, nos últimos seis meses).

O questionário de autorrelato de dor muscular foi utilizado para identificar os sinais clínicos referidos pelos pacientes no que diz respeito aos efeitos da estatina sobre o músculo esquelético, bem como para obtenção das especificidades do tratamento medicamentoso das pacientes. Uma vez que não há na literatura um questionário validado para este fim, no presente estudo foi aplicado um instrumento adaptado (BRUCKERT *et al*, 2005), que busca identificar as características da dor desencadeada pelas estatinas, considerando as queixas atuais e anteriores (anexo D, página 133). É composto por questões abertas, binárias ou de múltipla escolha, as quais estão relacionadas à localização, ao início, e aos fatores desencadeantes ou agravantes da dor muscular, assim como às especificidades do tratamento (tipo de estatina e dose em uso, o tempo de tratamento, utilização de outras estatinas); estes dados foram utilizados para caracterização do tratamento das pacientes avaliadas, bem como para comparação entre pacientes aderentes ou não ao tratamento.

A aderência ao tratamento com estatinas foi verificada de duas maneiras, como segue: i) cumprimento da prescrição médica e ii) aplicação de questionário de aderência. O questionário escolhido para este estudo (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986) foi composto pelas questões: 1) Esquece alguma vez de tomar o medicamento? 2) Toma os medicamentos na hora indicada? 3) Quando se encontra bem, deixa de tomar seus medicamentos? 4) Se alguma vez se sente mal, deixa de tomar seus medicamentos? Foram consideradas aderentes aquelas que estivessem cumprindo a prescrição médica, bem como aquelas que responderam

negativamente as questões 1, 3 e 4, e positivamente a questão 2; os dados foram analisados separadamente de acordo com cada instrumento.

4.3.5. *Composição corporal*

Para a avaliação da condição nutricional foram mensurados o peso corporal e a estatura para o cálculo do Índice de Massa Corporal ($IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$), sendo utilizados os pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998) para classificação das pacientes em eutróficas ($< 25 \text{ Kg/m}^2$), sobrepesadas ($>25,1 \text{ Kg/m}^2 - \leq 29,9 \text{ Kg/m}^2$) e obesas ($\geq 30 \text{ Kg/m}^2$). Para avaliação de risco cardiovascular, a circunferência de cintura (Ccint) foi mensurada no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, utilizando fita antropométrica com precisão em centímetros; seus valores foram utilizados como indicadores de obesidade ($>88 \text{ cm}$) para a quantificação de comorbidades metabólicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008). A quantidade total de massa magra e da gordura corporal, bem como o percentual de gordura, foram obtidos pela absorptometria radiológica de dupla energia (DXA), utilizando-se escaneamento de corpo inteiro (Hologic®), seguindo os valores de referência de acordo com sexo, idade e etnia (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009).

4.3.6. *Parâmetros bioquímicos*

Os valores dos parâmetros bioquímicos foram coletados dos prontuários médicos, retroagindo no máximo três meses a partir da data da coleta. Para análise estatística, foram utilizados os resultados brutos de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), triglicérides (TG), creatina quinase (CK), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), bem como sua categorização em valores normais ou alterados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

4.3.7. *Análise estatística*

Os dados obtidos foram analisados de acordo com o tipo de variável (contínua ou discreta), considerando as categorizações de interesse a partir da presença/ausência de características específicas, ou grupamentos. As variáveis descritivas foram apresentadas sob a forma de mediana e intervalo interquartil (IQR), as quais foram analisadas pelo teste de Mann Whitney por não apresentarem distribuição normal. Para os dados categóricos, realizou-se a análise de frequência absoluta e relativa para identificar características das usuárias de estatinas, e o teste de qui-quadrado para verificar a existência de associações entre variáveis.

Todas as análises foram realizadas pelo *software* SPSS 13.0 for Windows, sendo adotado nível de significância de $p < 0,05$.

4.4. Resultados

As 71 mulheres dislipidêmicas com prescrição de estatinas entrevistadas possuíam idade entre 38 e 85 anos ($64,2 \pm 11,0$ anos), a maior parte acima de 60 anos (69%). As pacientes estudadas eram, na sua maioria, classificadas como de classe média (C - 48,6%; A/B - 42,9%; D/E - 8,6%), sobrepesadas (42,3%; peso: $69,6 \pm 12,3$ Kg; IMC: $28,2 \pm 4,4$ Kg/m²), com acúmulo de gordura abdominal (56,5%; Ccint: $90,2 \pm 11,7$ cm), estando 33,8% da amostra com percentual de gordura corporal (%GC) elevado (%GC: $40,5 \pm 4,9$); o predomínio do estilo de vida sedentário foi observado em 71,8% dos casos estudados.

Dentre as morbidades relatadas, a hipertensão arterial foi a mais frequente (74,6%), seguida da obesidade abdominal e diabetes tipo 2 (50,7%), sendo a ocorrência de duas ou mais comorbidades a condição mais frequente (67,6%; quantidade de comorbidades: $1,82 \pm 0,9$). Com relação ao tratamento medicamentoso, verificou-se que 67,6% das pacientes faziam uso de três ou mais medicamentos, cujos valores variaram de zero a 10 diferentes medicamentos ($3,83 \pm 2,1$ medicamentos).

No que diz respeito ao cumprimento da prescrição médica, verificou-se que 15,5% das mulheres ($n = 11$) não estavam fazendo uso regular de estatinas. A comparação dos parâmetros analisados apontou que as pacientes que não cumpriam a prescrição médica possuíam menor quantidade de comorbidades ($p=0,01$) e consumiam menor quantidade de medicamentos ($p=0,00$) que aquelas que cumpriam a prescrição, além de apresentarem uma tendência a serem mais jovens ($p=0,06$). Estas pacientes apresentavam, ainda, maiores valores de CT ($p=0,01$) e LDL-c ($p=0,02$) (tabela 4.1), com maior ocorrência de valores alterados para ambas as variáveis (CT: 66,7% vs 34,5% e LDL-c: 22,2% vs 9,1%).

Com relação ao tratamento por estatinas, verificou-se nesse estudo a administração de apenas duas classes do medicamento, com predomínio da sinvastatina (90%) sobre a atorvastatina (10%), predominantemente prescritas em baixas doses (10mg: 8,3%, 20mg: 76,7%, 30mg: 3,3% e 40mg: 11,7%). O tempo médio de uso do medicamento foi $39,4 \pm 43,8$ meses, variando de um a 240 meses; durante esse período, mais de 20% da amostra relatou ter utilizado outra classe de estatinas, buscando principalmente melhor eficácia do tratamento (41,7%), como também redução de efeitos colaterais (33,3%) e facilidade de aquisição do medicamento (25%).

Tabela 4.1. Valores de mediana e intervalo interquartil (IQR) das características gerais de pacientes que cumpriam ou não a prescrição médica para uso de estatinas.

Variável	Tratamento por Estatinas		p-valor
	Interrompido (n=11)	Regular (n=60)	
Idade (anos)	56,8 (27,9)	65,5 (12,7)	0,06
Nível Socioeconômico	23 (9)	20 (9)	0,53
Peso (Kg)	60,7 (12)	68,6 (14)	0,16
Estatura (m)	1,56 (0,1)	1,57 (0,1)	0,86
IMC (Kg/m²)	27,0 (5,9)	28,2 (6,7)	0,25
Ccintura (cm)	84,5 (20)	89,5 (14)	0,14
Gordura Total (g)	22900 (3763)	28728 (10693)	0,14
Massa Magra Total (g)	38764 (9490)	39994 (8216)	0,68
%Gordura Corporal Total	38,7 (4,0)	41,2 (8,0)	0,24
Quantidade de Comorbidades	1,0 (2,0)	2,0 (2,0)	0,01
Quantidade de Medicamentos	2,0 (1,0)	4,0 (3,0)	0,00
Atividade Física total	8,0 (1,7)	8,1 (2,4)	0,67
Colesterol Total (mg/dL)	209 (42) [*]	169 (66) [‡]	0,01
HDL-c (mg/dL)	42 (24) [*]	46 (16) [§]	0,87
LDL-c (mg/dL)	128 (37) [*]	97 (52) [‡]	0,02
Triglicérides (mg/dL)	192 (87) [*]	128 (88) [‡]	0,08
Creatina Quinase (U/L)	116 (132) [†]	111 (80) [#]	0,44
AST (U/L)	23 (12) [*]	22,5 (11) ^{**}	0,76
ALT (U/L)	22 (20) [*]	18 (9) [#]	0,36

Nota: IMC = Índice de Massa Corporal; Ccintura = Circunferência de Cintura; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade; AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase. ^{*}n=09; [†]n=08; [‡]n=55; [§]n=54; [#]n=47; ^{**}n=48. Teste de Mann Whitney.

No que diz respeito aos efeitos colaterais do tratamento, mais especificamente à presença de desconfortos osteomusculares, observou-se que 53,3% das pacientes apresentaram queixas de dor, das quais apenas 12,5% (n = 4) associavam ao uso do medicamento; somente uma paciente informou ter suspenso o tratamento por conta das dores musculares. As análises de qui-quadrado demonstraram que o tempo de uso do

medicamento ($p=0,06$) e a prática de atividade física ($p=0,02$) se associaram aos relatos generalizados de dor.

Na tabela 4.2, onde se observa as características gerais das pacientes em uso de estatinas que apresentaram ou não queixas de dor muscular, pode-se verificar que o teste de Mann Whitney indicou diferenças significantes no nível de atividade física e nas características do tratamento medicamentoso das pacientes, sendo que as usuárias com queixas apresentaram maior nível de atividade física total ($p=0,03$), além do consumo de maior dose do medicamento ($p=0,05$) por mais tempo ($p=0,04$).

Tabela 4.2. Valores de mediana e intervalo interquartil (IQR) das características gerais de pacientes em uso de estatinas que apresentaram ou não queixas de dor muscular.

Variável	Dores Musculares		p-valor
	Presente (n=32)	Ausente (n=28)	
Dose da Estatina (mg/dia)	20(0)	20(0)	0,05
Tempo de uso (meses)	48(57)	24(30)	0,04
Quantidade de Comorbidades	2,0(1,0)	1,0(1,0)	0,15
Quantidade de Medicamentos	4,0(4,0)	4,0(3,0)	0,90
Atividade Física Ocupacional	2,6(0,8)	2,5(0,6)	0,44
Atividade Física no Lazer	2,8(2,0)	2,0(1,0)	0,02
Atividade Física Locomoção	3,0(1,4)	2,6(1,5)	0,35
Atividade Física Total	8,6(2,4)	7,3(2,3)	0,03
Colesterol Total (mg/dL)	169,5(67) [*]	168(69) [§]	0,87
HDL-c (mg/dL)	46,5(18) [*]	44(15) [‡]	0,18
LDL-c (mg/dL)	97(55) [*]	95(43) [§]	0,98
Triglicérides (mg/dL)	107(92) [*]	130(90) [§]	0,31
Creatina Quinase (U/L)	86(77) [†]	130(74) [#]	0,07
AST (U/L)	21,5(11) [‡]	23(10) [#]	0,47
ALT (U/L)	17(7) [†]	20(10) ^{**}	0,50

Nota: IMC = Índice de Massa Corporal; Ccintura = Circunferência de Cintura; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade; AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase. ^{*}n=28; [†]n=25; [‡]n=26; [§]n=27; [#]n=22; ^{**}n=21. Teste de Mann Whitney.

Os resultados obtidos no questionário de adesão ao tratamento demonstraram que 28,3% das pacientes foram classificadas como não aderentes, sendo que o esquecimento foi o

fator mais frequente (25,0%) (tabela 4.3). A análise de qui-quadrado e os testes de comparação indicaram ausência de associações e diferenças significantes nas variáveis estudadas entre pacientes consideradas aderentes ou não pelo instrumento.

Tabela 4.3. Resultados do questionário de adesão ao tratamento com estatinas pelas pacientes que estão em uso do medicamento.

Questões	Sim	Não
(1) Esquece alguma vez de tomar o medicamento?	25,0%	75,0%
(2) Toma os medicamentos na hora indicada?	96,7%	3,3%
(3) Quando se encontra bem, deixa de tomar seus medicamentos?	1,7%	98,3%
(4) Se alguma vez se sente mal, deixa de tomar seus medicamentos?	5,0%	95,0%
Adesão ao tratamento	71,7%	28,3%

4.5. Discussão

O levantamento realizado na UBS indicou que expressiva parcela das pacientes dislipidêmicas era acometida por outras comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Estudo anterior, o qual avaliou uma amostra composta por 222 usuários de duas UBS de Bauru, encontrou que 59,9% dos pacientes avaliados possuíam hipertensão e diabetes, dos quais 31,5% também eram acometidos por hipercolesterolemia (TURI *et al*, 2011), demonstrando que a presença de comorbidades na população em estudo é frequente.

De maneira semelhante, em levantamento recente realizado em cinco UBS da cidade de Bauru com pacientes da mesma faixa etária (TURI *et al*, 2014), observou-se que dos 963 usuários avaliados, 76,8% eram portadores de hipertensão arterial, cuja taxa nas mulheres foi de 75,7%. Além disso, 63% e 70% dos usuários apresentaram valores alterados de IMC e circunferência da cintura, respectivamente, reafirmando a ocorrência elevada de alterações metabólicas na população atendida pelo sistema de saúde pública de Bauru.

De acordo com as diretrizes de síndrome metabólica, publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, a terapêutica recomendada para o tratamento destas desordens envolve tanto estratégias não medicamentosas por dieta e atividades físicas, como o

tratamento medicamentoso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005). A partir dos dados obtidos nesta e nas demais pesquisas supracitadas, verifica-se que a prescrição de tratamento farmacológico vem sendo amplamente utilizada em detrimento das demais estratégias, tendo em vista a expressiva quantidade de medicamentos administrados, bem como a elevada ocorrência de sedentarismo apresentada pelas pacientes.

No que diz respeito ao tratamento por estatinas, verificou-se uma tendência de pacientes mais jovens, com menor número de comorbidades metabólicas e que façam uso de menor quantidade de medicamentos, apresentem menor aderência à prescrição médica farmacológica para dislipidemias. Estes resultados estão de acordo com trabalhos prévios, os quais demonstraram que os pacientes entre 50 e 65 anos são os mais aderentes ao tratamento com estatinas (MANN *et al*, 2010), sendo que, nas faixas etárias contíguas, níveis de aderência mais baixos são observados entre os mais velhos e, predominantemente, nos mais novos (ESPOSTI *et al*, 2012; WONG; JIANG; GRIFFITHS, 2011). Além disso, verifica-se que homens são mais aderentes ao tratamento com estatinas que as mulheres (ESPOSTI *et al*, 2012; WONG; JIANG; GRIFFITHS, 2011), sendo que a não aderência é mais presente em pacientes que possuem menos (WONG; JIANG; GRIFFITHS, 2011) ou nenhuma (ESPOSTI *et al*, 2012) comorbidade.

De maneira geral, a não aderência ao tratamento com estatinas é uma realidade preocupante, uma vez que ela pode ser considerada a principal responsável pela falha em atingir as metas terapêuticas (BERMIHGHAM *et al*, 2011). De fato, verificou-se neste estudo que as pacientes que não cumpriam a prescrição médica foram as que mais apresentaram valores de perfil lipídico alterados, bem como níveis bioquímicos mais elevados quando comparadas às pacientes aderentes ao tratamento. Além disso, vale ressaltar que todas as pacientes não aderentes ao tratamento medicamentoso eram sedentárias, indicando que nenhuma medida terapêutica, inclusive as não medicamentosas, estava sendo realizada por elas.

Insistir na aderência ao tratamento hipolipemiante por estatinas é relevante, visto que tem sido demonstrado que maiores níveis de aderência estão associados a: i) menores custos médicos relacionados à doença (SOKOL *et al*, 2005); ii) redução do risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana (ESPOSTI *et al*, 2012; PERREAULT *et al*, 2009); e, iii) diminuição da chance de hospitalização por infarto agudo do miocárdio (PENNING-VAN BEEST *et al*, 2007; SOKOL *et al*, 2005). Dentre as pacientes que estavam em uso regular de estatina, verificou-se que a taxa de aderência ao tratamento foi alta (71,7%), sendo que o fator

principal para classificá-las como não aderente foi o esquecimento de consumirem o medicamento.

Considerando que apenas 5,0% da amostra relatou parar de usar o medicamento quando se sentia mal, pode-se sugerir que os efeitos colaterais experimentados por essas pacientes apresentaram baixa frequência, ou não interferiram na aderência ao tratamento. Neste estudo, verificou-se também que, apesar de mais da metade das pacientes terem referido dores musculares, apenas 12,5% relacionaram sua dor ao uso de estatinas, representando 6,7% da amostra total. As taxas de efeitos colaterais observadas no presente trabalho estão de acordo com as encontradas em outros estudos, que variam de 5% (BRUCKERT *et al*, 2005) a 10% (THOMPSON; CLARKSON; ROSENSON, 2006).

De maneira geral, entre as pacientes que relataram presença de dor, verificou-se que a administração de doses mais altas do medicamento por mais tempo, além do maior nível de atividade física, foram fatores que influenciaram a instalação deste quadro. Estes aspectos corroboram com os fatores de risco indicados na literatura como influenciadores da ocorrência de efeitos colaterais musculares por estatinas (BRUCKERT *et al*, 2005; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSON, 2006). Ademais, o fato das estatinas disponíveis gratuitamente no sistema de saúde do município se restringirem à sinvastatina e atorvastatina, classes de alto e intermediário risco para ocorrência de desconfortos musculares (BRUCKERT *et al*, 2005; RALLIDIS, FOUNTOULAKI; ANASTASIOU-NANA, 2011), pode ter contribuído para a ocorrência destes efeitos colaterais.

Segundo publicação recente (MASKOUP; BORDEN, 2011), a ocorrência de efeitos colaterais tem se apresentado como fator relevante que determina baixa aderência ao tratamento, sendo encarada como um desafio para aqueles pacientes que os possuem. De fato, pesquisa anterior (BRUCKERT *et al*, 2005) demonstrou que cerca de 20% dos pacientes que apresentam sintomas musculares por uso de estatinas descontinuam a medicação, sendo que aproximadamente 17% solicitaram redução de doses. De maneira semelhante, estudo verificou que mulheres em tratamento por estatinas submetidas ao aumento nas doses do medicamento tiveram quatro vezes mais chances de apresentarem queixas osteomusculares (*Odds Ratio*: 4,0 [1,04 - 15,38]), sendo que sua presença resultou em 6,4 vezes mais chances de interrupção do tratamento medicamentoso por conta própria (*Odds Ratio*: 6,4 [1,53 - 26,78]) (BONFIM *et al*, 2013).

Apesar destas evidências, nesta pesquisa não foi identificada associação entre presença de dor (seja generalizada ou específica pelo medicamento) e aderência ao tratamento,

comportamento que também foi observado para os demais fatores analisados. Em se tratando da medida de aderência às estatinas, a maior parte dos estudos a faz indiretamente (MASKOUP; BORDEN, 2011), podendo ser utilizados contagem de comprimidos, controle de retirada de medicamentos em farmácias, e aplicação de questionários (BEN; NEUMAN; MENGUE, 2012; MASKOUP; BORDEN, 2011). Apesar de baixa sensibilidade e acurácia, os questionários são bastante utilizados por apresentarem baixo custo e aplicabilidade em grandes populações (BEN; NEUMAN; MENGUE, 2012), sendo ainda um método rápido e validado para identificar adesão ao tratamento na prática clínica (BERMINGHAM *et al*, 2011). No Brasil, assim como em outros países, o teste de Morisky-Green vem sendo amplamente utilizado para identificar adesão ao tratamento medicamentoso (BEN; NEUMAN; MENGUE, 2012; BERMINGHAM *et al*, 2011) e, portanto, recomenda-se a sua adoção para estudos futuros.

Em síntese, verificou-se neste estudo que mulheres mais jovens, que apresentem poucas comorbidades e que façam uso de quantidade reduzida de medicamentos são menos dispostas a aderirem à prescrição médica de tratamento farmacológico por estatinas no serviço de saúde pública. Estes dados apontam a necessidade dos profissionais da saúde pública, sejam enfermeiros, médicos, nutricionistas, entre outros, implantarem estratégias de conscientização deste público específico visando o aumento da adesão ao tratamento por estatinas e acompanhamento mais rigoroso do perfil lipídico, além de ampliarem o estímulo à adoção de medidas terapêuticas não medicamentosas nos serviços de saúde, principalmente para mulheres mais novas que apresentem dislipidemia.

CAPÍTULO 5

PERFIL HISTOLÓGICO E FUNCIONAL DA MUSCULATURA ESQUELÉTICA DE MULHERES EM TRATAMENTO REGULAR COM ESTATINAS

5.1. Resumo

Existem evidências de que o uso regular de estatina pode acarretar em alteração da força muscular, porém pouco se sabe sobre as influências deste medicamento nas alterações musculares e no perfil da curva força-tempo de seus usuários. O objetivo deste estudo foi explorar as características histopatológicas da musculatura de mulheres dislipidêmicas em uso regular de estatina e sua influência nos parâmetros de capacidade funcional e da curva força-tempo de preensão manual. 21 mulheres ($64,5 \pm 7,5$ anos) em tratamento regular ($33,7 \pm 50,7$ meses) com atorvastatina ($n=02$; 10mg e 40mg) ou sinvastatina ($n=19$; 10mg [$n=01$]; 20mg [$n=17$]; 40mg [$n=01$]) foram avaliadas quanto à condição de saúde, composição corporal, perfil bioquímico e função muscular, sendo categorizadas de acordo com o perfil histológico observado nas biópsias musculares. As diferenças foram identificadas pela aplicação do teste U de Mann Whitney ou teste de Kruskal-Wallis para dados independentes. As biópsias musculares indicaram padrões de alterações metabólicas (MET) e neurogênicas (NEU), os quais ocorreram isoladamente ou associados, sendo identificadas diferenças no tempo para atingir força pico (MET: $3,33 \pm 1,05$ segundos; NEU: $4,05 \pm 0,23$ segundos vs MET+NEU: $2,56 \pm 1,00$, $p=0,01$) e no percentual de perda de força (MET: $5,97 \pm 6,93$ segundos; NEU: $3,84 \pm 3,08$ segundos vs MET+NEU: $12,30 \pm 6,30$ segundos; $p=0,01$) entre os quadros avaliados. Em síntese, os resultados deste estudo apontam que mulheres na menopausa em uso regular de estatinas podem apresentar alterações musculares associadas a acometimentos metabólicos e/ou neurogênicos, sendo que os parâmetros da curva força-tempo são diferentes entre eles.

5.2. Introdução

As estatinas são consideradas os medicamentos de primeira escolha no tratamento dos distúrbios lipídicos. Apesar de bem toleradas pela maioria dos pacientes, elas estão relacionadas à ocorrência de efeitos tóxicos hepáticos e, principalmente, musculares (THOMPSON; CLARKSON; KARAS, 2003). De maneira geral, os desconfortos musculares se manifestam como dores, câibras e/ou rigidez muscular, porém alterações na estrutura do tecido podem ser identificadas mesmo na ausência destes relatos; estes acometimentos podem afetar negativamente a realização das atividades diárias, sendo ainda contraditórias as evidências do efeito das estatinas na força muscular (KRISHNAN; THOMPSON, 2010; PARKER; THOMPSON, 2012).

Ensaio clínico randomizado para uso de atorvastatina (80mg/dia) ou placebo por seis meses em *design* duplo-cego verificou que apesar da maior incidência de mialgia entre os indivíduos tratados, o uso do medicamento não acarreta em modificações nas medidas de força muscular (PARKER *et al*, 2013). Outros estudos que avaliaram a força muscular em indivíduos tratados com estatinas identificaram tanto a ausência de influência do medicamento nesta variável (HAERER *et al*, 2012; TRAUSTADÓTTIR; STOCK; HARMAN, 2008), bem como efeitos positivos (SCOTT; FELL, 2009) ou negativos (AGOSTINI *et al*, 2007).

Estes resultados, além de inconsistentes, indicam o efeito das estatinas nos valores absolutos de força máxima, desconsiderando o perfil da força obtido na curva força-tempo de contração, o qual é particularmente relevante nas investigações de distúrbios musculares (HOUSEHAM *et al*, 2004). Ademais, os estudos supracitados não distinguem os pacientes com alterações musculares, nem as características das mesmas, o que limita consideravelmente o entendimento dos efeitos do medicamento na estrutura e na força muscular.

Nesse sentido, o presente estudo visa explorar as características histopatológicas da musculatura de mulheres dislipidêmicas em uso regular de estatina, bem como sua influência nos parâmetros de capacidade funcional e da curva força-tempo de prensão manual. Acreditamos que alterações musculares ocorrerão, e influenciarão os resultados de força muscular, modificando o perfil da força das pacientes e não necessariamente os valores máximos.

5.3. Materiais e Métodos

5.3.1. Amostra do estudo

A presente pesquisa foi realizada com mulheres dislipidêmicas em uso de estatinas atendidas pela maior unidade básica de saúde de um município do interior do estado de São Paulo – Brasil. Estas pacientes foram identificadas por levantamento dos prontuários médicos, sendo observado o sexo, idade, histórico de doenças, e medicamentos em uso; para análise destes dados utilizou-se a quantidade de morbidades da síndrome metabólicas (hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade) e de medicamentos em uso. Das 195 pacientes cadastradas, 71 realizaram as etapas de triagem (contato telefônico, agendamentos, entrevistas e avaliações), sendo selecionadas apenas aquelas que estavam na menopausa (sem menstruação por no mínimo um ano) e eram sedentárias (n= 61); estas pacientes foram convidadas a realizarem o procedimento de biópsia muscular, das quais 21 mulheres, na faixa etária de 50 a 80 anos, aceitaram participar, e constituem a amostra do estudo.

Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedeceram aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos, conforme resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Brasília – DF, e foram aprovados pelo comitê de ética da Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Foram incluídas no estudo apenas as pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5.3.2. Preenchimento de inquéritos

A identificação dos efeitos da estatina sobre o músculo esquelético, mais especificamente a obtenção do autorrelato de sinais e sintomas ao exame clínico, foi realizada pela aplicação do questionário de autorrelato de dor adaptado de Bruckert *et al* (2005). Este instrumento busca identificar as características da dor desencadeada pelas estatinas, considerando as queixas atuais e anteriores; é composto por questões abertas, binárias ou de múltipla escolha, as quais estão relacionadas à localização, ao início, e aos fatores desencadeantes ou agravantes da dor muscular, assim como às especificações do tratamento.

A aderência ao tratamento com estatinas foi verificada pela aplicação do questionário de Morisky-Green (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986), composto pelas questões: 1) Esquece alguma vez de tomar o medicamento? 2) Toma os medicamentos na hora indicada? 3) Quando se encontra bem, deixa de tomar seus medicamentos? 4) Se alguma vez se sente

mal, deixa de tomar seus medicamentos? Foram consideradas aderentes as pacientes que responderam negativamente as questões 1, 3, 4, e positivamente a questão 2.

5.3.3. *Composição corporal*

Para a análise da composição corporal, realizou-se a mensuração do peso corporal e da estatura para o cálculo do Índice de Massa Corporal ($IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$); a classificação das pacientes em eutróficas, sobrepesadas e obesas foi realizada de acordo com os valores de referência propostos pela Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Para a obtenção do conteúdo de tecido adiposo e muscular foi realizada a avaliação pela absorptometria radiológica de dupla energia (DXA), utilizando-se escaneamento de corpo inteiro (Hologic®) (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009); foram utilizados para análise os valores absolutos (gramas) e relativos (percentual) do corpo todo.

5.3.4. *Perfil bioquímico*

Os valores dos parâmetros bioquímicos foram coletados dos prontuários médicos, retroagindo no máximo três meses a partir da data da coleta; foram utilizados os resultados brutos de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), triglicérides (TG) e creatina quinase (CK).

5.3.5. *Testes de função muscular*

A função muscular das pacientes foi avaliada pela força de preensão manual, considerada por Ikemoto *et al* (2007) como um bom indicador geral de força e potência musculares. A força manual isométrica foi mensurada em uma única repetição máxima de contração estática na mão dominante, mensurada por um dinamômetro digital (resolução de 0,1 Kgf ou 1N; capacidade total de 100 Kgf ou 1000N) com célula de carga, acoplado a um sistema de captação de dados (N2000 Pró- CEFISE®, Brasil). Este sistema permite a obtenção da curva força-tempo de preensão, a qual fornece amplo espectro de variáveis que ocorrem entre o início e o final da preensão (IKEMOTO *et al*, 2007).

A partir da curva força-tempo foram obtidos os parâmetros: i) força pico (FP - maior valor da curva força-tempo) e tempo para atingir força pico (TFP); ii) valor de 90% da força

pico (90%FP) e tempo para atingir 90% da força pico (T90%FP); iii) força média (FM - integral da curva de força máxima dividida pelo tempo); iv) força final (FF); v) porcentagem de perda de força (%PF – diferença percentual entre força final e força máxima); vi) pico da taxa de desenvolvimento de força (PTDF - obtida a cada 0,1 segundo), tempo (TPTDF) e força (FPTDF) do PTDF (força correspondente ao final do maior PTDF); vii) trabalho total (TT - integral da área total sob a curva) (IKEMOTO *et al*, 2007), ilustrados na figura 5.1.

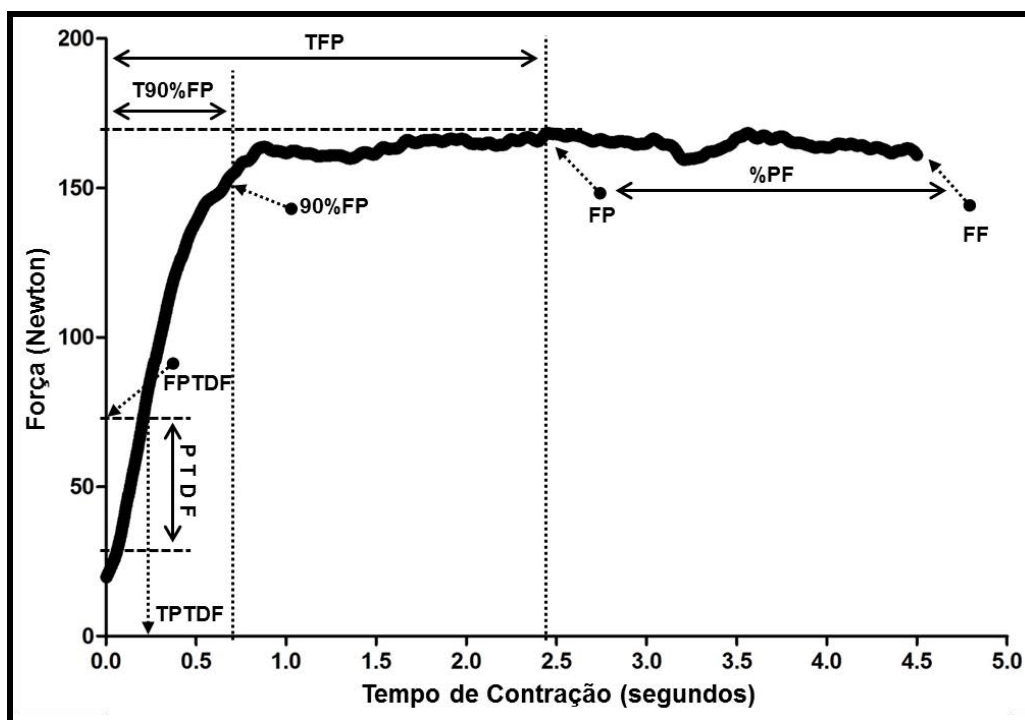


Figura 5.1. Representação da curva força-tempo de preensão manual e identificação dos parâmetros analisados.

Legenda: FP: força pico; TFP: tempo para atingir força pico; 90%FP: 90% da força pico; T90%FP: tempo para atingir 90% da força pico; FF: força final; %PF: percentual de perda de força; PTDF: pico da taxa de desenvolvimento de força; TPTDF: tempo do pico da taxa de desenvolvimento de força; FPTDF: força do pico da taxa de desenvolvimento de força; FF: força final.

O teste de dinamometria por preensão manual foi realizado com as pacientes posicionadas em pé, braços estendidos ao longo do corpo, pernas afastadas e alinhadas com os ombros, e joelhos semiflexionados. Após detalhada orientação, foi solicitado às participantes que aplicassem a máxima força tão rápido quanto possível logo após o sinal sonoro do aparelho, mantendo a contração por cinco segundos; foi oferecido estímulo verbal durante todo o tempo da contração (IKEMOTO *et al*, 2007). Foram realizadas três tentativas, respeitando o intervalo de dois minutos entre as avaliações; foi considerada para análise a curva do maior valor de força máxima. Para excluir o efeito individual de tempo de reação

após o sinal de início do teste, foi definido o valor mínimo de dois quilogramas/força (equivalente a 15 Newtons) para iniciar o registro das variáveis do teste. Para análise dos dados foram considerados os resultados obtidos nos 4,5 segundos iniciais de teste, visando identificar as respostas nos momentos de contração.

A função muscular também foi avaliada pela bateria de testes de capacidade funcional proposta pela *American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance* (AAHPERD), composta por testes de agilidade e equilíbrio dinâmico, flexibilidade, força e resistência muscular, coordenação e *endurance* (OSNESS, 1990).

5.3.6. *Biópsia muscular*

Este procedimento foi realizado nas dependências do ambulatório do Hospital Estadual de Bauru/SP, sendo conduzido por médico do corpo clínico do referido hospital. As pacientes assinaram termo de esclarecimento (anexo E, página 135) e consentimento (anexo F, página 137) específico e complementar, atestando estarem cientes e de acordo com o protocolo realizado. Para a coleta dos fragmentos musculares realizou-se o protocolo ambulatorial de biópsia aberta, sendo a porção superficial do deltóide previamente anestesiada (2% lidocaína com epinefrina), seguida de uma pequena incisão na pele, subjacente à fáscia, para retirada dos fragmentos (~3mm x 6mm) do tecido muscular. Foram obtidos cinco fragmentos musculares, dos quais os dois maiores foram selecionados para as análises histológicas em microscopia ótica.

5.3.7. *Microscopia ótica*

Os fragmentos musculares foram submetidos a cortes histológicos (8µm) em micrótomo criostato (-20°C), os quais foram corados pelos métodos de Hematoxilina e Eosina (H&E) para morfologia geral do tecido, Tricrômico de Gomori para identificação de anormalidade mitocondrial (fibras com aparência *ragged-red*), *Oil Red* para lipídios intracelulares e Ácido Periódico de Schiff (PAS) para detectar glicogênio, sendo ainda submetidos às reações histoquímicas de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Tetrazólio Redutase (NADH-TR) e Succinato-Desidrogenase (SDH) para atividade mitocondrial, e Adenosina Trifosfato (ATPase; pH 9,4 e pH 4,65) para tipagem de fibras (DUBOWITZ; SEWRY, 2007). As lâminas histológicas foram utilizadas para a obtenção do laudo clínico, o qual foi realizado por médico especialista em distúrbios neuromusculares, sendo considerado

no roteiro de análise: o formato das fibras, a presença/ausência de características de processos inflamatórios; alterações metabólicas e distribuição de fibras.

5.3.8. *Análise Estatística*

Os resultados da caracterização do tratamento por estatinas e das alterações histopatológicas foram apresentados individualmente, sendo as pacientes alocadas em ordem crescente, de acordo com a idade. Os agrupamentos foram realizados a partir das características musculares apresentadas pelas pacientes, sendo as diferenças dos parâmetros avaliados identificadas pela aplicação do teste U de Mann Whitney ou teste de Kruskal-Wallis para dados independentes (SPSS 13.0 *for Windows*, $p < 0,05$).

5.4. Resultados

Foram avaliadas 21 pacientes (idade: $64,5 \pm 7,5$ anos), das quais 19 estavam em tratamento com sinvastatina (10mg [n=01], 20mg [n=17] e 40mg [n=01]) e duas com atorvastatina (10mg [n=01] e 40mg [n=1]). Das pacientes avaliadas, nove usavam o medicamento há pelo menos 12 meses, e as demais usavam entre 18 e 240 meses ($33,7 \pm 50,7$ meses); 76,2% das pacientes foram consideradas aderentes ao tratamento hipolipemiante, sendo a não aderência associada ao esquecimento do consumo do medicamento. Sobre o uso concomitante de fármacos que interferem no metabolismo das estatinas, verificou-se que nenhuma paciente fazia uso de fibratos e ezetimibe, e três utilizavam o bloqueador dos canais de cálcio anlodipina. Apesar de 11 pacientes relatarem dores musculares, apenas duas (ID: 04 e 14) as associaram com as estatinas (quadro 5.1).

Com relação à análise histopatológica dos fragmentos musculares, verificou-se que 19 pacientes apresentavam algum tipo de alteração muscular, e somente duas pacientes possuíam condição musculoesquelética dentro dos parâmetros de normalidade (ID: 12 e 19). Dentre os diferentes parâmetros avaliados, destaca-se proliferação mitocondrial (12 pacientes), agrupamentos de tipos de fibras (*type groupings*; 10 pacientes), predomínio de fibras do tipo 1 (4 pacientes), acúmulo lipídico (4 pacientes) e presença de atrofia de fibras do tipo 2 (2 pacientes) (quadro 5.1).

De acordo com os dados do quadro 5.1, verificou-se que as pacientes sem alterações na musculatura possuíam mais de 65 anos, faziam uso de estatinas em doses baixas e não

referiram dores associadas ao uso do medicamento, porém, foram consideradas não aderentes ao tratamento por estatinas.

Quadro 5.1. Características do tratamento por estatinas e alterações histopatológicas do músculo esquelético das pacientes do estudo.

		Tratamento por Estatinas					Alterações Histopatológicas				
ID	Idade (anos)	Estatina	Tempo de Uso*	Adesão	Dor	Medic Inter	Atrof Tipo 2	Pred Tipo 1	Type Group	Acúm Lipíd	Prolif Mitoc
1	53	S.20mg	12	+	-	+	-	-	+	-	-
2	53	S.20mg	18	-	-	-	-	-	-	+	-
3	54	S.20mg	24	+	-	-	-	-	+	-	+
4	54	S.20mg	72	+	++	-	-	-	-	+	+
5	55	S.20mg	48	+	+	-	-	+	-	-	+
6	59	S.20mg	30	-	-	+	-	-	-	-	+
7	62	S.20mg	24	+	-	-	-	-	+	+	-
8	62	A.40mg	24	+	+	-	-	+	-	-	-
9	63	S.20mg	24	+	+	+	-	-	+	-	+
10	66	S.20mg	48	+	+	-	-	-	+	-	+
11	66	S.20mg	02	+	+	-	+	-	-	-	+
12	67	S.20mg	04	-	-	-	-	-	-	-	-
13	67	S.20mg	12	+	+	-	-	-	+	+	+
14	68	S.20mg	12	+	++	-	+	-	-	-	-
15	70	S.20mg	08	-	+	-	-	+	-	-	-
16	70	A.10mg	36	+	-	-	-	-	-	-	+
17	71	S.20mg	07	+	+	-	-	-	+	-	+
18	71	S.40mg	12	+	-	-	-	+	+	-	-
19	73	S.10mg	48	-	-	-	-	-	-	-	-
20	75	S.20mg	240	+	-	-	-	-	+	-	+
21	77	S.20mg	02	+	+	-	-	-	+	-	+

ID: identificação da paciente; *meses de uso; Medic Inter: medicamentos que interagem com as estatinas; Atrof: atrofia; Pred: predomínio; Acúm Lipíd: acúmulo lipídico; Prolif Mitoc: proliferação mitocondrial; S.: sinvastatina; A.: atorvastatina; ++: dor muscular por estatinas.

A partir das alterações musculares observadas, foi possível identificar dois quadros clínicos bem definidos, a saber: 1) processo neurogênico crônico, caracterizado por alterações no tamanho e na distribuição dos tipos de fibras, e 2) alterações metabólicas, identificadas pela presença de anormalidades mitocondriais e lipídicas (figura 5.2).

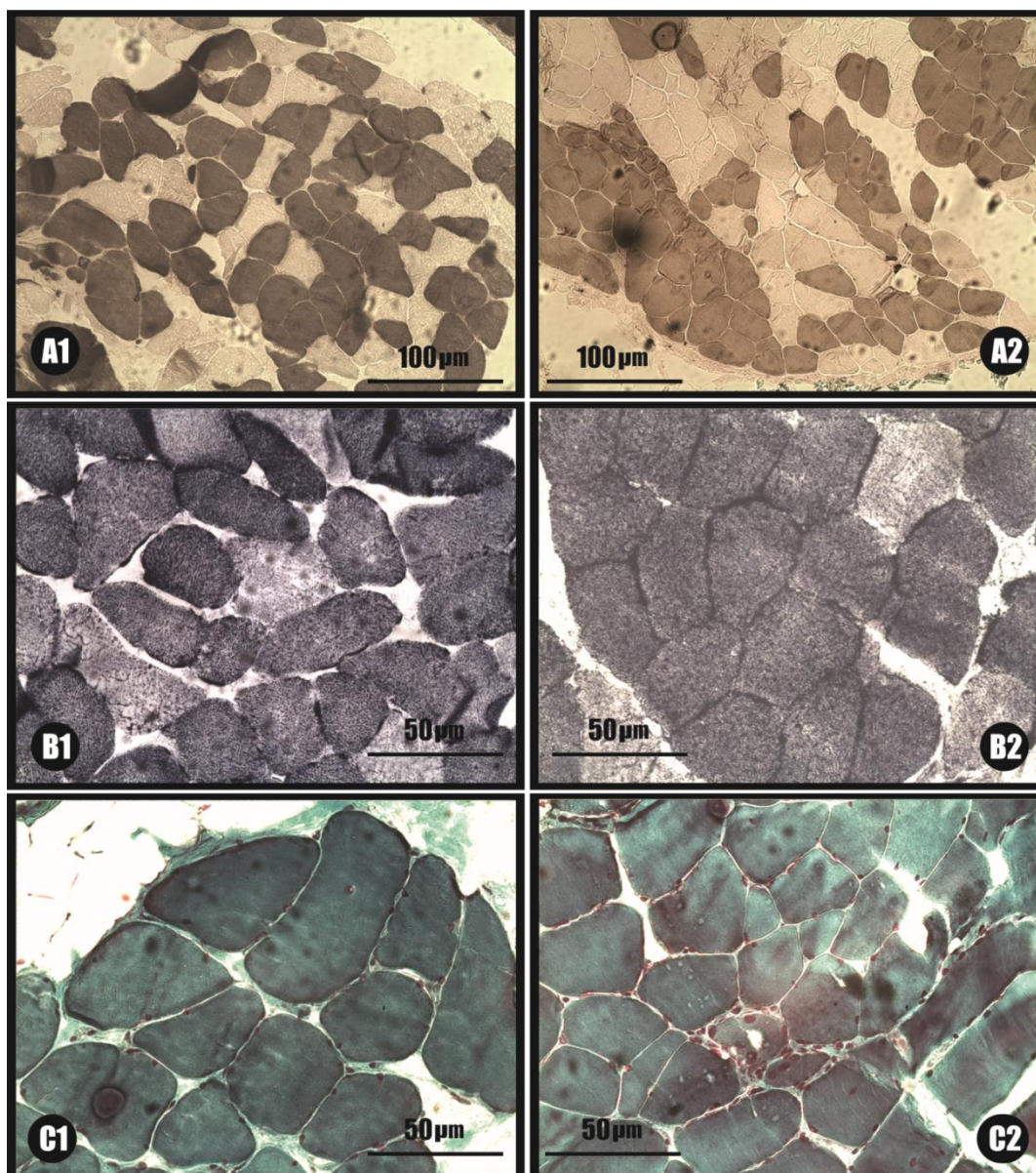


Figura 5.2. Características histológicas das alterações metabólicas isoladas (coluna esquerda) e em associação com as alterações neurogênicas (coluna direita). Amostras musculares preparadas para reações de ATPase [pH4,65] (A1 e A2, 100x) e NADH (B1 e B2, 200x), e coloração por Tricrômico de Gomori (C1 e C2, 200x).

Considerando este diagnóstico, foram identificadas diferenças significantes nas doses de estatinas, no percentual de gordura de tronco e total, e nos valores de creatina quinase entre pacientes com presença e ausência de alterações neurogênicas, não sendo identificadas diferenças nos quadros metabólicos (tabela 5.1).

Tabela 5.1. Valores de mediana e intervalo interquartil (IQR) das características gerais de pacientes que apresentaram ou não alterações musculares metabólicas ou neurogênicas.

	Alterações Metabólicas			Alterações Neurogênicas		
	Presente	Ausente	p	Presente	Ausente	p
<i>Características Gerais</i>	<i>(n=14)</i>	<i>(n=07)</i>		<i>(n=15)</i>	<i>(n=06)</i>	
Idade (anos)	64,5(15,3)	67,9(9,2)	0,46	65,9(8,9)	63(16,8)	0,59
Dose Estatina (mg)	20(0)	20(20)	0,30	20(0)	20(10)	0,03
Peso (Kg)	73,4(28,6)	79,8(22,2)	0,46	78,9(26,7)	74,3(34,5)	0,88
IMC (Kg/m ²)	28,1(9,8)	32,8(8,2)	0,50	30,9(9,3)	29,3(14,8)	0,76
%G Tronco (%)	42,8(9)	38,8(13,7)	0,77	43,1(9,4)	37,3(7,6)	0,04
%G Total (%)	42,6(6,3)	42,9(13,6)	0,46	42,8(6,4)	35,8(9,5)	0,04
CK (U/L)	108(89)	88(64)	0,38	90(44)	149(54)	0,02
<i>Capacidade Funcional</i>	<i>(n=12)</i>	<i>(n=05)</i>		<i>(n=13)</i>	<i>(n=04)</i>	
Agilidade/Equilíbrio (s)	28,0(6,1)	30,5(8,1)	0,09	29,0(5,9)	28,7(5,0)	0,73
Coordenação (s)	16,7(10,0)	17,6(8,0)	0,53	16,3(5,9)	23,8(13,6)	0,05
Flexibilidade (cm)	57,5(15,6)	44,0(12,5)	0,02	49,0(18,5)	57,5(15,6)	0,11
Força Muscular (rep)	19,5(5,0)	21,0(11)	0,87	19,0(7,0)	21,0(22,0)	0,33
Resistência Aeróbia (s)	525,0(75,5)	546,0(158,1)	0,53	546,0(68,7)	521,7(139,7)	0,65

Nota: IMC: índice de massa corporal; %G: percentual de gordura; CK: creatina quinase; mg: miligramas; Kg: quilogramas; Kg/m²: quilograma por metro quadrado; U/L: unidades por litro; s: segundos; cm: centímetros; rep: repetições.

Em relação à função muscular, os procedimentos foram realizados em um subgrupo de 17 pessoas, uma vez que as pacientes ID01, ID02, ID12 e ID13 não completaram as avaliações. Verificou-se, para as variáveis de capacidade funcional, que as pacientes que apresentavam alterações metabólicas eram mais flexíveis quando comparadas àquelas com ausência destas alterações (tabela 5.1). Quanto às características da curva força-tempo de preensão manual, verificou-se padrão semelhante entre pacientes com presença ou ausência de alterações metabólicas, ao passo que as pacientes acometidas por alterações neurogênicas apresentaram menores valores de força durante todo o período de contração, porém sem diferenças significantes (figura 5.3).

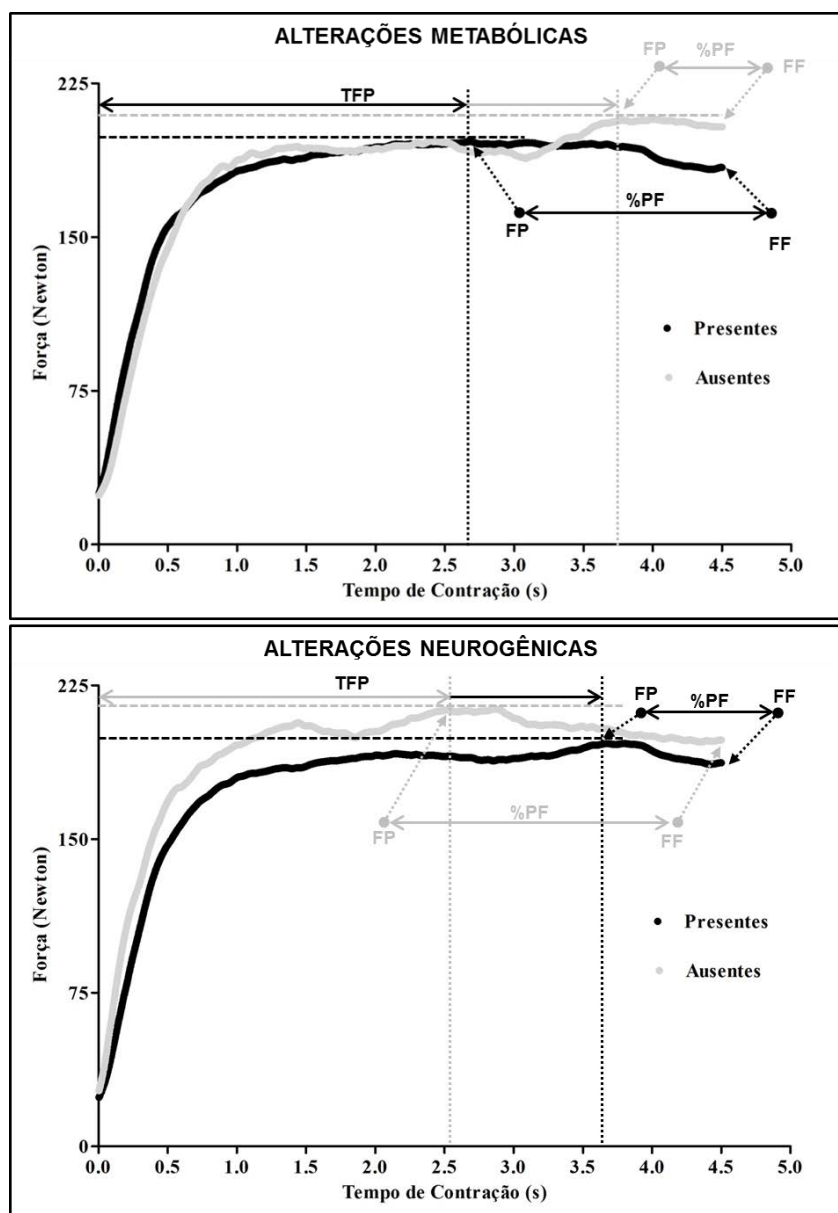


Figura 5.3. Representação das curvas força-tempo de preensão manual na presença ou ausência de alterações musculares.

Legenda: FP: força pico; TFP: tempo para atingir força pico; FF: força final; %PF: percentual de perda de força.

Ressalta-se, entretanto, que os quadros clínicos identificados ocorreram tanto isoladamente (alterações metabólicas [n=04] ou neurogênicas [n=05]), como associados (alterações metabólicas e neurogênicas [n=10]), sendo as particularidades das características de saúde, composição corporal e perfil bioquímico desta classificação expressas na tabela 5.2. Os resultados estatísticos indicaram diferenças significantes nas variáveis de composição corporal entre os quadros neurogênicos isolados e associados com alterações metabólicas, os quais apresentaram menores valores de peso corporal, IMC e gordura total. As pacientes com

alterações metabólicas isoladas registraram maiores valores de CK quando comparadas àquelas com quadro neurogênico isolado, não sendo identificadas diferenças nas demais variáveis avaliadas. As pacientes com padrão muscular normal foram as únicas que utilizavam somente estatinas como terapêutica medicamentosa.

Tabela 5.2. Características gerais das pacientes segundo laudo clínico das biópsias musculares.

ID	Qtde Morb	Med Total	Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)	GC (Kg)	%GC (%)	CT (mg/dL)	LDLc (mg/dL)	HDLc (mg/dL)	TG (mg/dL)	CK (U/L)
<i>Músculo Normal</i>											
12	2	1	72,6	27,3	22,8	32,5	157	100	45	56	140
19	0	1	53,3	23,7	17,3	34,0	219	127	64	128	157
<i>Alterações Metabólicas</i>											
2	3	5	99,1	40,2	36,0	37,6	114	51	25	188	163
4	3	5	69,2	26,7	22,5	33,6	133	76	37	102	103
6	2	3	101,4	41,7	42,9	43,6	170	91	54	120	141
16	3	4	76,0	31,2	31,4	42,5	183	97	64	108	250
Med	3,0	4,5	87,6	35,7	33,7	40,1	152	84	46	114	152
IQR	1,0	2,0	29,9	13,5	16,5	8,7	61	38	34	68	116
<i>Alterações Neurogênicas</i>											
1	2	6	96,8	34,3	37,7	39,8	159	71	35	264	81
8	3	5	79,8	32,8	32,6	42,9	182	110	39	166	90
14	2	2	78,0	30,9	33,0	43,0	180	112	47	108	86
15	2	3	86,6	35,6	40,3	47,6	197	110	48	190	---
18	2	3	94,8	37,5	46,0	49,9	227	140	47	201	77
Med	2,0	3,0	86,6	34,3	37,7	43,0	182	110	47	190	84^a
IQR	1,0	3,0	16,9	4,7	10,3	7,4	43	36	11	96	11
<i>Alterações Metabólicas e Neurogênicas</i>											
3	2	3	86,4	28,5	36,0	43,9	229	122	43	320	131
5	2	2	70,9	27,7	27,4	39,5	197	91	36	350	108
7	2	6	63,0	23,7	20,3	33,3	153	89	50	70	60
9	3	6	85,0	34,5	35,4	42,6	165	104	44	85	94
10	1	2	53,7	22,1	19,8	38,1	184	111	61	60	---
11	2	4	59,1	26,3	26,6	45,9	278	196	53	142	42
13	3	3	93,9	34,9	39,4	42,7	165	82	39	224	74
17	3	5	18,9	33,7	37,5	48,5	167	96	58	67	105
20	3	3	59,9	23,1	25,0	42,8	252	176	46	152	206
21	2	2	56,7	25,2	20,4	36,9	167	108	46	67	182
Med	2,0	3,0	66,9^b	27,0^b	27,0^b	42,7	176	106	46	114	105
IQR	1,0	3,0	26,9	10,3	16,0	6,6	70	45	12	181	90

ID: identificação da paciente; Qtde Morb.: quantidade de comorbidades; Med. HAS: quantidade de medicamentos para hipertensão arterial; Med. Total: quantidade total de medicamentos; IMC: índice de massa corporal; %GT: percentual de gordura de tronco; %GC: percentual de gordura corporal; CT: colesterol total; TG: triglicérides; CK: creatina quinase; Med: mediana; IQR: intervalo interquartil. ^aDiferença entre alterações metabólicas x neurogênicas; ^bneurogênicas x metabólicas e neurogênicas.

Nas variáveis de capacidade funcional verificou-se mesmo padrão de respostas, em que as pacientes com alterações neurogênicas apresentaram menores valores de flexibilidade quando comparadas àquelas com alterações metabólicas isoladas ou ambas as alterações (42,0±5,7 vs 59,8±9,0, p=0,03; vs 54,8±8,5, p=0,02). Os resultados da dinamometria de

preensão manual indicaram que a força não foi diferente entre os quadros avaliados, porém o tempo para atingir a força pico foi maior na presença de alteração neurogênica isolada quando comparado à presença de ambas as alterações ($4,05 \pm 0,23$ vs $2,56 \pm 1,00$, $p=0,01$), sendo ainda observada menor perda de força nestas pacientes ($3,84 \pm 3,08$ vs $12,30 \pm 6,30$, $p=0,01$) (figura 5.4).

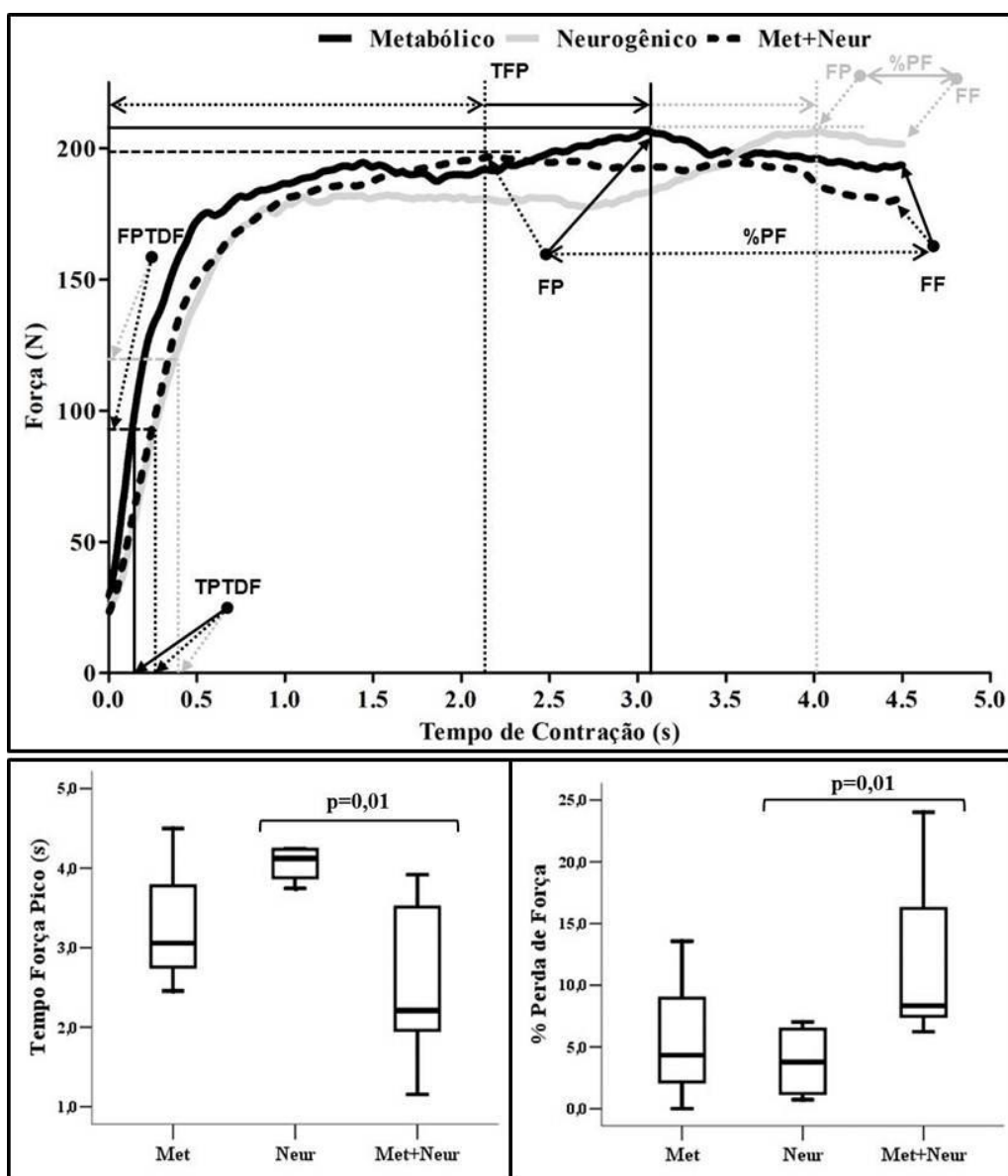


Figura 5.4. Representação das curvas força-tempo de preensão manual nas alterações musculares metabólicas e neurogênicas, isoladas ou associadas.

Legenda: Met: metabólicas; Neur: neurogênicas; Met+Neur: metabólicas e neurogênicas; FP: força pico; TFP: tempo para atingir força pico; FF: força final; %PF: percentual de perda de força; FPTDF: força do pico da taxa de desenvolvimento de força; TPTDF: tempo do pico da taxa de desenvolvimento de força; N: newton; s: segundos.

5.5. Discussão

Na presente pesquisa, as pacientes estudadas faziam uso de dois tipos de estatinas em doses predominantemente baixas, por período prolongado, e possuíam reduzida ocorrência de interações medicamentosas. Este perfil é compatível ao de usuários do sistema público de saúde da região de estudo (BONFIM *et al*, 2013), onde a prescrição das estatinas é limitada pelos tipos gratuitamente disponibilizados, os quais se restringem à sinvastatina e atorvastatina, ambas consideradas de alto risco para ocorrência de efeitos colaterais musculares. Verificou-se, entretanto, que apenas duas pacientes relataram dores musculares em decorrência do uso de estatinas.

Os efeitos adversos provocados pela estatina no sistema musculoesquelético são bastante explorados, porém os mecanismos de ação que desencadeiam esta resposta, bem como sua frequência de ocorrência, se mantêm incertos (PARKER; THOMPSON, 2012). Estima-se que cerca de 5 a 10% dos pacientes em uso de estatinas apresentem sinais de miopatia em decorrência de seu uso (THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006), porém suas diferentes manifestações, como presença de queixas musculares sem elevação de CK (GLEUCK *et al*, 2009; PHILLIPS *et al*, 2002), ou até mesmo ausência de queixas com valor de CK aumentado (GLEUCK *et al*, 2009), indicam inconsistência sobre a forma de identificação das alterações musculares decorrentes das estatinas (THOMPSON; CLARKSON; KARAS, 2003; THOMPSON; CLARKSON; ROSENSEN, 2006).

Segundo Parker; Thompson (2012), a identificação da real incidência de alterações musculares moderadas pode ser considerada praticamente impossível, uma vez que estes problemas geralmente não são avaliados em ensaios clínicos financiados por indústrias farmacêuticas; porém, ressaltam que relatos na prática clínica têm confirmado a suspeita de que os agravos musculares produzidos pelas estatinas são muito mais frequentes. De fato, Draeger *et al* (2006) identificaram que mesmo com ausência de queixas e de aumento de valores de CK, alguns pacientes podem apresentar alterações estruturais na musculatura esquelética, indicando a possibilidade de subestimação dos agravos musculares pelo uso das estatinas.

Neste estudo, verificou-se que apesar da baixa ocorrência de autorrelatos de dor muscular pelo medicamento, e do uso reduzido de fármacos que interagem com as estatinas, apenas duas pacientes tinham musculatura dentro dos padrões de normalidade. Estas mulheres apresentavam o perfil de usuários não aderentes ao tratamento medicamentoso, possuindo idade acima de 65 anos, reduzido número de comorbidades e de medicamentos em uso

(BONFIM *et al*, 2013; WONG; JIANG; GRIFFITHS, 2011), corroborando com sua classificação obtida na pesquisa.

Estudos que visaram identificar a segurança, eficácia e custos com o tratamento por estatinas em dias alternados, demonstraram que além de reduzir os níveis de colesterol em magnitude semelhante ao uso diário e de ser menos custosa, esta terapêutica diminui as reações adversas associadas ao medicamento, promovendo uma maior aderência ao tratamento (GHATTAS; PIMENTA, 2007; MARCUS *et al*, 2013). Nesta perspectiva, apesar da reduzida amostra, os resultados anteriormente expostos são relevantes, uma vez que apontam que não consumir o medicamento todos os dias pode ser um fator de proteção para a musculatura; ressalta-se, entretanto, que novas pesquisas precisam ser realizadas, a fim de que esta relação seja melhor explorada.

As demais pacientes, por sua vez, apresentaram alguma alteração histológica na musculatura, sendo que as características morfológicas observadas sugeriram a ocorrência de padrões de acometimentos metabólicos, com presença de proliferação mitocondrial, *ragged red fibers* e acúmulo lipídico (DUBOWITZ; SEWRY, 2007; PHILLIPS *et al*, 2002), bem como neurogênicos, apresentando alterações na distribuição (*type grouping*) e/ou predominância de tipos de fibras (predomínio de fibras tipo 1, atrofia de fibra tipo 2) (DUBOWITZ; SEWRY, 2007).

As alterações mitocondriais decorrentes do uso das estatinas são bastante estudadas. Evidências de pesquisa sugerem que as estatinas reduzem a produção da ubiquinona (Coenzima Q10 – CoQ10), um intermediário da síntese do colesterol e componente da cadeia de transporte de elétrons, acarretando em prejuízo na função mitocondrial (DEICHMANN; LAVIE; ANDREWS, 2010; LARSEN *et al*, 2013) e, conseqüentemente, em danos para o tecido muscular e nervoso. Ademais, Stringer *et al* (2013) demonstraram que o tratamento com estatinas reduziu o conteúdo de DNA mitocondrial na musculatura esquelética de pacientes com miopatia, indicando uma possível ação direta do medicamento nesta estrutura, podendo reduzir sua biogênese e/ou aumentar sua autofagia.

Por sua vez, a ocorrência de neuropatia, apesar de menos explorada, também pode ser considerada um efeito adverso do uso de estatinas, uma vez que se tem verificado que a exposição ao medicamento aumenta o risco de seu desenvolvimento (GAIST *et al*, 2002; LANGEN; PUIJENBROEK, 2006). De fato, Murinson; Haughey; Maragakis (2012) verificaram que a exposição de culturas de motoneurônios espinhais a fluvastatina, pravastatina e sinvastatina, em concentrações próximas às sistêmicas, acarretou na depleção desta estrutura, o que pode explicar a exacerbação da doença neuromuscular de alguns

pacientes. Entretanto, estes resultados reforçam a necessidade de se determinar os mecanismos particulares que estão envolvidos neste processo, visto que esta toxicidade é raramente demonstrável no âmbito clínico (MURINSON; HAUGHEY; MARAGAKIS, 2012).

Nesta mesma direção, Otruba; Kanovsky; Hlustik (2007) verificaram que apesar do tratamento com sinvastatina (20 mg) por 24 meses não ter acarretado em alterações clínicas no exame neurológico de 42 pacientes hiperlipidêmicos, houve modificações nos resultados da eletroneuromiografia (EMG), caracterizadas pela redução da velocidade de condução do nervo fibular, bem como prolongamento da latência dos nervos fibular e tibial, indicando que apesar de clinicamente silenciosos, os distúrbios neurológicos ocasionados pela estatina são claramente demonstráveis.

Frente às possíveis alterações musculares associadas ao medicamento, é razoável supor que pacientes em tratamento com estatinas apresentem redução na força muscular. Apesar das evidências, os resultados das pesquisas não são suficientes para sustentar esta afirmação, uma vez que são bastante contraditórios (KRISHNAN; THOMPSON, 2010; PARKER; THOMPSON, 2012). No presente estudo, os resultados da força de preensão manual das pacientes indicam que, de maneira geral, elas apresentaram valores de força pico semelhantes aos de mulheres saudáveis de mesma faixa etária ($n=21$; PF: 211 ± 40 N *versus* 199 ± 44 N, respectivamente) (WATANABE *et al*, 2011), sugerindo ausência de efeito do medicamento na força máxima absoluta.

Em seu estudo, Parker *et al* (2013) verificaram que não houve diferenças no parâmetro de força máxima absoluta de preensão manual, dos flexores de cotovelo e dos extensores de joelho entre 203 indivíduos submetidos a seis meses de uso de 80mg/dia de atorvastatina, comparados aos 217 participantes em uso de placebo, corroborando com os achados da presente investigação. Ressalta-se, entretanto, que em se tratando do estudo da força muscular na presença de distúrbios musculoesqueléticos, a obtenção isolada da força máxima absoluta pode não ser suficiente para identificar as particularidades de cada quadro, uma vez que aspectos como velocidade de geração da força, sua manutenção e/ou variação, não são identificados (HOUSEHAM *et al*, 2004; SINDHU; SHECHTMAN, 2011).

No presente estudo, verificou-se que o perfil de força de preensão manual identificado na curva força-tempo foi distinto entre os padrões de acometimentos musculares. Nos casos das alterações metabólicas, maiores valores de força foram alcançados em menor tempo, ao passo que nas mulheres com alterações neurogênicas os valores de força média foram menores, sendo necessário mais tempo para atingí-los, resposta esta compatível com a

redução de motoneurônios (MURINSON; HAUGHEY; MARAGAKIS, 2012), retardo nos impulsos nervosos (OTRUBA; KANOVSKY; HLUSTIK, 2007), e com a atrofia e/ou redução na quantidade de fibras tipo 2 (DUBOWITZ; SEWRY, 2007) verificados na neuropatia.

Em sua pesquisa, Watanabe *et al* (2011) verificaram que a variabilidade do desempenho nas tarefas funcionais em mulheres idosas foi melhor explicada pela velocidade de contração muscular do que pela força pico. Considerando que a função dos membros superiores tem importante papel nas atividades cotidianas, contribuindo tanto no manuseio de objetos quanto nas funções dos membros inferiores (como subir escadas ou levantar de uma cadeira), supõe-se que o desempenho nos testes específicos das atividades de vida diária possa ter relação com os perfis de força identificados na dinamometria. Apesar de plausível, os resultados obtidos nos testes aplicados nesta pesquisa não sustentam esta suposição, sendo necessários outros estudos que apliquem diferentes testes de atividades de vida diária em amostras maiores, a fim de confirmar ou refutar esta hipótese.

Nesta mesma direção, levantamento recente na literatura indica que a prática de exercícios físicos moderados, realizados concomitante ao tratamento com estatinas, além de acarretar em ganhos nas funções musculares e metabólicas, melhora os níveis de força muscular de seus praticantes (BONFIM *et al*, 2015); ou seja, uma vez que a aptidão física pode influenciar nos resultados de força e no desempenho de tarefas cotidianas (INCEL *et al*, 2009), faz-se relevante explorar a influência do nível de atividade física de pacientes usuárias de estatinas nestas variáveis.

Em síntese, os resultados deste estudo mostraram que mesmo na ausência de autorrelatos de distúrbios musculares, mulheres na menopausa, entre 50 e 80 anos, sedentárias, e em uso regular de estatinas, podem apresentar alterações da musculatura esquelética, as quais estão associadas a acometimentos metabólicos e/ou neurogênicos. Apesar dos valores de força máxima não diferirem entre os quadros musculares, verificou-se que as pacientes com alterações neurogênicas levam mais tempo para atingir a força pico e apresentam menor percentual de perda de força quando comparadas àquelas com ambas as alterações.

CAPÍTULO 6

RESPOSTAS BIOQUÍMICAS E MUSCULARES DA ADIÇÃO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO AO TRATAMENTO REGULAR DE ESTATINA EM MULHERES DISLIPIDÊMICAS

6.1. Resumo

Pouco se sabe sobre os mecanismos adaptativos da musculatura esquelética ao treinamento físico crônico durante o uso regular de estatinas em humanos. O objetivo deste estudo foi verificar os efeitos de 20 semanas de exercícios físicos associados ao uso regular de estatinas nos parâmetros bioquímicos, na composição corporal, e na função e estrutura muscular. Mulheres sedentárias menopausadas em uso regular de estatinas ($65,0 \pm 7,3$ anos) foram expostas ao sedentarismo ($n=08$) ou à prática de exercício físico ($n=08$) aeróbio ($50'$) e resistido ($25'$) três vezes por semana, durante vinte semanas, sendo avaliadas antes e após a intervenção. Os dados foram analisados utilizando-se teste de Wilcoxon, teste U de Mann-Whitney, teste de Kruskal-Wallis e Anova Two-Way para medidas repetidas. Os resultados apontaram redução da gordura corporal ($32,1 \pm 10$ Kg vs $30,2 \pm 8,5$ Kg, $p=0,02$; $41,6 \pm 4,9\%$ vs $39,9 \pm 4,2\%$, $p=0,03$), aumento da capacidade aeróbia (2600 ± 828 metros vs 3166 ± 790 metros, $p=0,03$), e aumento da ocorrência de proliferação mitocondrial muscular ($42,9\%$ vs $85,7\%$), sendo ainda observada uma tendência de aumento no diâmetro e área das fibras musculares, e de redução na expressão de Bax e dos valores da razão Bax/BCL-2 em resposta ao exercício. Em síntese, o treinamento físico moderado associado ao uso regular de baixas doses de estatinas, em mulheres na menopausa e sedentárias, não modifica os parâmetros lipídicos, porém reduz a gordura corporal, aumenta a capacidade aeróbia, melhora os parâmetros de capacidade funcional, e aumenta a ocorrência de proliferação mitocondrial muscular, além de apresentar uma tendência de ocorrência de hipertrofia muscular e de obtenção de um quadro anti-apoptótico.

6.2. Introdução

A associação do tratamento medicamentoso por estatinas com a prática de exercícios físicos pode reduzir substancialmente o risco de mortalidade cardiovascular de indivíduos dislipidêmicos quando comparada a ambos os tratamentos separadamente (KOKKINOS *et al*, 2013). Todavia, os efeitos negativos das estatinas na musculatura esquelética (PARKER; THOMPSON, 2012), e a relatada redução da capacidade de esforço com o uso do medicamento (KRISHNAN; THOMPSON, 2010; PARKER *et al*, 2013), contribuem na disseminação da teoria de exacerbação das alterações musculares pela associação da estatina aos exercícios físicos.

Estudo recente de atualização clínica identificou que o treinamento intenso realizado por atletas, bem como a prática aguda de exercícios físicos excêntricos e extenuantes, têm demonstrado exacerbar os danos musculares resultantes da administração de estatinas, acarretando em alterações na função e nos marcadores de lesão muscular, e provocando alterações estruturais e metabólicas no tecido contrátil. Em contrapartida, evidências indicam que exercícios crônicos de intensidade moderada, realizados tanto previamente quanto concomitantemente ao tratamento com estatinas, parecem atenuar estes efeitos lesivos e melhorar a função muscular de seus praticantes (BONFIM *et al*, 2015).

Segundo Meador; Huey (2010), as adaptações musculares decorrentes do treinamento, como redução do estresse oxidativo, aumento na biogênese mitocondrial, supressão direta de fatores apoptóticos e inibição de apoptose, poderiam atenuar os danos musculares decorrente do uso de estatinas. Apesar do treinamento físico realizado previamente à terapêutica medicamentosa reduzir o estresse oxidativo na musculatura de ratos, atuando como fator de proteção aos danos musculares (BOUITBIR *et al*, 2012), pouco se sabe sobre os mecanismos adaptativos da musculatura ao treinamento crônico durante o uso regular de estatinas em humanos. Assim, o presente estudo tem por objetivo verificar os efeitos de 20 semanas de exercícios físicos associados ao uso regular de estatinas nos valores lipídicos séricos, na composição corporal, na função e estrutura muscular, e nas adaptações da via apoptótica da musculatura esquelética de mulheres menopausadas.

6.3. Materiais e Métodos

6.3.1. Amostra do estudo

Esta investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista, São Paulo, Brasil (anexo A, página 129). Todas as participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo B, página 130). Participaram deste estudo mulheres dislipidêmicas em uso regular de estatinas, na menopausa (sem menstruação por no mínimo um ano), previamente sedentárias (<180 minutos por semana de atividade física moderada ou vigorosa, nos últimos seis meses) (FERNANDES; ZANESCO, 2010), usuárias de uma unidade básica de saúde do interior do estado de São Paulo - Brasil.

Foram considerados critérios de exclusão: ter sofrido infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico; possuir histórico de doenças renais ou hepáticas; apresentar limitações ortopédicas ou musculoesqueléticas; ser portador de hipotireoidismo e/ou insuficiência renal; estar em tratamento com outras classes de medicamentos que interagem com as estatinas, como Fibratos, Ciclosporina, antifúngicos, antibióticos do grupo Macrolídeo, Verapamil, Inibidores da HIV Protease, Nefazodona e Amiodarona; e, estar em uso de dose elevada do medicamento (KELLICK *et al*, 2014).

A seleção da amostra foi realizada pelo levantamento das fichas cadastrais das usuárias de estatinas durante os meses de Janeiro e Agosto de 2012, sendo identificadas 195 pacientes; destas, 72 completaram as etapas de triagem, compostas pelo preenchimento de inquéritos e avaliação da composição corporal. Das pacientes avaliadas, 38 contemplavam os critérios estabelecidos para participação no estudo, das quais 25 concordaram em participar das etapas de intervenção; elas foram distribuídas, por conveniência, em dois grupos experimentais: i) grupo estatina sedentário (GES, n=12) e ii) grupo estatina exercício (GEEx, n=13), sendo que todas possuíam liberação médica para a prática de exercícios físicos. Antes do início da intervenção, as pacientes foram encaminhadas para coleta de sangue na unidade de saúde, e realizaram testes de aptidão física; todas foram convidadas a realizarem o procedimento de biópsia muscular, sendo que as recusas não impediram a continuidade no estudo. Transcorrido o tempo da intervenção, as pacientes foram reavaliadas (figura 6.1).

6.3.2. Preenchimento de inquéritos

Ao iniciar a pesquisa, as participantes responderam a vários inquéritos, todos aplicados em formato de entrevista, os quais foram reaplicados ao término da investigação. A condição de saúde foi obtida por anamnese, e consistiu na identificação da presença de comorbidades e demais medicamentos em uso (anexo C, página 132); o nível de atividade

física habitual foi determinado pela segunda sessão do questionário de Baecke (FLORINDO; LATORRE, 2003), correspondente à prática de atividade física no lazer. As informações referentes ao tratamento por estatinas foram obtidas pela aplicação de um instrumento adaptado de Bruckert *et al* (2005), composto por questões abertas, binárias ou de múltipla escolha, as quais estão relacionadas à localização, ao início e aos fatores desencadeantes ou agravantes da dor muscular associada ao uso de estatinas, assim como às especificidades do tratamento (anexo D, página 133).

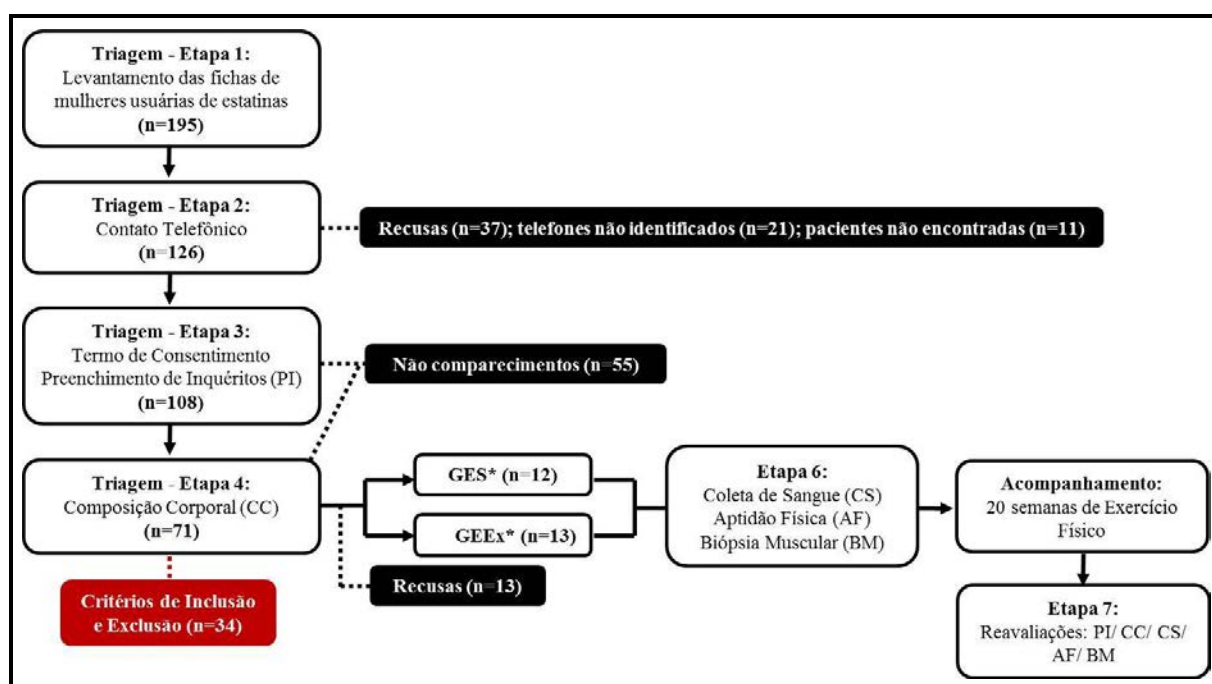


Figura 6.1. Etapas do estudo

Nota: GES = Grupo Estatina Sedentário; GEEEx = Grupo Estatina Exercício; *Distribuição por Conveniência.

6.3.3. Composição corporal

Para análise da composição corporal foram realizadas medidas de massa corporal e estatura, as quais foram utilizadas para o cálculo do Índice de Massa Corporal ($\text{IMC} = \text{Kg/m}^2$) e classificação das participantes nas condições de eutróficas ($< 25 \text{ Kg/m}^2$), sobrepesadas ($25 \text{ Kg/m}^2 \leq \text{IMC} \leq 29,9 \text{ Kg/m}^2$) e obesas ($\geq 30 \text{ Kg/m}^2$) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011); a circunferência de cintura (Ccint) foi mensurada no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, sendo considerados indicadores de obesidade central valores $\geq 88 \text{ cm}$ (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008); as medidas de massa magra, gordura corporal

e percentual de gordura foram obtidas pela absorptometria radiológica de dupla energia (DXA) com escaneamento de corpo inteiro (Hologic®).

6.3.4. Testes de capacidade funcional

A avaliação da função muscular foi obtida pela aplicação da bateria de testes de capacidade funcional proposta pela *American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance* (AAHPERD), composta por testes de agilidade e equilíbrio dinâmico, flexibilidade, força e resistência muscular, coordenação e *endurance* (OSNESS *et al*, 1990). As avaliações foram realizadas em todas as participantes do estudo nos momentos inicial e final da intervenção.

6.3.5. Programa de exercícios físicos

O programa de exercícios físicos foi realizado durante 20 semanas, sendo as atividades desenvolvidas sempre no período da manhã (08h30 às 10h30); ele foi adaptado às recomendações americanas de atividades físicas para a saúde (NELSON *et al*, 2007), as quais preconizam a realização de, no mínimo, 150 minutos de atividade aeróbia moderada semanal, além de dois ou mais dias na semana de atividades de força com cargas moderadas para os maiores grupamentos musculares. As atividades foram desenvolvidas em três sessões semanais de 90 minutos, divididas em três partes: i) inicial (10 minutos) - monitoramento da pressão arterial, frequência cardíaca de pulso e alongamento dos grandes grupos musculares; ii) principal (75 minutos) - atividades aeróbias (50 minutos) e atividades de força, resistência e alongamento muscular (25 minutos); e, iii) final (5 minutos) - atividades de volta à calma.

As atividades aeróbias foram compostas por 50 minutos de caminhada com intensidade moderada (50-70% da frequência cardíaca pico [FC_{pico}], obtida pela equação [$FC_{pico} = 206 - 0,88(idade)$] (GULATI *et al*, 2010), totalizando 150 minutos de atividade semanal; a zona alvo de treino durante as sessões foi controlada pela aferição da frequência cardíaca de pulso a cada 15 minutos. Os exercícios de força e resistência muscular foram desenvolvidos em todas as sessões com auxílio de pesos livres, bastões e caneleiras, alternando com aparelhos de musculação em algumas sessões, e contemplaram grandes grupamentos musculares (MMSS [dorsais, peitorais, bíceps braquial, tríceps braquial e ombros] e MMII [quadríceps femoral, bíceps femoral, panturrilha e abdômen]); foram realizadas três séries de 30 segundos de exercício dinâmico por grupo muscular, seguido de

um minuto de repouso, sendo a sobrecarga imposta pelo aumento no número de séries ou repetições do exercício. As atividades de flexibilidade foram desenvolvidas no início e encerramento de todas as sessões, sendo mantido o alongamento muscular no limiar da dor por, no mínimo, 30 segundos. Além do alongamento, foram também realizadas atividades de relaxamento, de massagem ou de natureza cognitiva para a volta à calma.

No início das sessões de exercícios, as pacientes do GEEx foram questionadas quanto à presença de dores musculares, sendo a intensidade da dor quantificada entre zero e 10 pela aplicação da Escala Visual Analógica (EVA); estes resultados foram analisados como média dos valores obtidos em intervalos de 12 sessões. Algumas pacientes não apresentaram registros da intensidade da dor nas primeiras 12 (62%) e 24 (12%) sessões; para fins estatísticos, na ausência do relato adotou-se a maior média obtida nos outros períodos.

6.3.6. Perfil bioquímico

As coletas e análises sanguíneas foram realizadas antes do programa de exercícios físicos e ao final de sua aplicação; para as coletas, todas as participantes foram orientadas a manter jejum de 12 horas, além de evitar a prática de atividade física vigorosa nas 24 horas, e a ingestão de álcool nas 72 horas que antecederam a coleta sanguínea. As amostras foram utilizadas para verificação do perfil lipídico das participantes, bem como as concentrações dos biomarcadores de lesão muscular e hepática, todas mensuradas no soro.

Para o perfil lipídico foram avaliados os níveis sorológicos de Colesterol Total (CT), Lipoproteína de Alta Densidade (HDL-c), Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-c) e Triglicérides (TG); para todos os parâmetros utilizou-se o método enzimático colorimétrico automatizado. Os níveis sorológicos de CK total foram utilizados como marcadores de lesão muscular, sendo as respostas hepáticas avaliadas pela mensuração sorológica da Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato Aminotransferase (AST); para estes parâmetros utilizou-se a técnica de U.V. automatizada.

6.3.7. Biópsia muscular

As biópsias musculares foram realizadas em ambiente ambulatorial e foram conduzidas por médico especialista. Todas as pacientes submetidas ao procedimento de biópsia muscular assinaram termo de esclarecimento (anexo E, página 135) e consentimento (anexo F, página 136) específico e complementar, atestando estarem cientes e de acordo com

o protocolo realizado. Para a coleta dos fragmentos musculares realizou-se o procedimento de biópsia aberta, sendo a porção superficial do deltoide previamente anestesiada (2% lidocaína com epinefrina), seguida de uma pequena incisão na pele, subjacente à fáscia, para retirada dos fragmentos (~3mm x 6mm) do tecido muscular, os quais foram utilizados para as análises histológicas em microscopia ótica e para análises de expressão proteica.

6.3.8. Microscopia ótica

As porções reservadas para as análises de microscopia ótica foram imediatamente posicionadas em bloco de goma adragante (Merch®; [5:1]) e congeladas em nitrogênio líquido, sendo conservadas em freezer de temperatura ultrabaixa (-80°C) até a preparação das lâminas. Os fragmentos musculares foram submetidos a cortes histológicos (8µm) em micrótomo criostato (-20°C), os quais foram corados pelos métodos de Hematoxilina e Eosina (H&E) para morfologia geral do tecido, Tricrômico de Gomori para identificação de anormalidade mitocondrial (fibras com aparência *ragged-red*), *Oil Red* para lipídios intracelulares e Ácido Periódico de Schiff (PAS) para detectar glicogênio, sendo ainda submetidos às reações histoquímicas de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Tetrazólio Redutase (NADH-TR) e Succinato-Desidrogenase (SDH) para atividade mitocondrial, e Adenosina Trifosfato (ATPase; pH 9,4 e pH 4,65) para tipagem de fibras (DUBOWITZ; SEWRY, 2007).

As lâminas histológicas foram utilizadas para a obtenção do laudo clínico, o qual foi realizado por médico especialista em distúrbios neuromusculares, sendo considerado no roteiro de análise o formato das fibras, bem como a presença/ausência de características de processos inflamatórios, de alterações metabólicas e de distribuição de fibras; estas informações foram utilizadas para identificar as pacientes acometidas ou não por alterações musculares. As lâminas de ATPase (pH 4,65) foram também utilizadas para análises quantitativas, realizando-se contagem de tipos de fibras e as mensurações de área e menor diâmetro, a fim de verificar a distribuição e o tamanho das fibras musculares; considerou-se predominância de fibras do tipo 1 quando a ocorrência foi maior que 55%, e de fibras tipo 2 quando a ocorrência foi maior que 80%.

6.3.9. Expressão proteica por Western Blotting

A porção reservada para análise de proteínas foi homogeneizada (Polytron – Ultra Turrax T18 IKA, Alemanha) em solução tampão (1:5 peso/volume) contendo manitol (210mM), sacarose (70mM), HEPES (5mM), ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA, 1mM), albumina bovina (0,2%) e coquetel inibidor de protease (0,01%), pH 7,4, sendo posteriormente centrifugadas por 10 minutos a 1.000 x g e 4°C (MARZETTI *et al*, 2012); o sobrenadante, livre de detritos celulares e núcleo, foi coletado e armazenado em freezer a -20°C. A concentração de proteína foi determinada pelo método de Bradford (Bio-Rad Kit, Hercules, CA, Estados Unidos), como previamente publicado (AMARAL *et al*, 2001); os valores de absorbância foram determinados pelo leitor de placas de espectrofotometria (BMG Labtech, Spectro Star Nano), sendo os experimentos de *Western Blotting* realizados conforme procedimentos anteriores (AMARAL *et al*, 2008).

Para tanto, amostras contendo 30µg de proteínas foram separadas utilizando géis de poliacrilamida a 10%; os géis foram transferidos para membranas de nitrocelulose (190 mM de glicina, 25 mM de Tris, 20% de metanol, pH 8,3), e a equivalência da quantidade de proteína colocada em cada coluna foi confirmada pela coloração com *Ponceau* (0,5%). As membranas foram bloqueadas com 1,5% albumina bovina sérica (BSA) em solução tampão salina Tris com Tween (TBS-T) por 40 segundos. O Sistema de Detecção de Proteína (SNAP i.d.[®] 2.0 Protein Detection system - Millipore) foi utilizado para incubar as membranas por 10 minutos em soluções com a diluição apropriada dos anticorpos primários específicos: Bax (1:500 em 5% BSA), Bcl-2 (1:500, 5% BSA) e α -tubulina (1:1000 em 5% BSA). As membranas foram lavadas e incubadas com o anticorpo secundário (anti-rabbit, 1:1000 em 1% BSA) por 10 minutos. Os sinais foram detectados por luminescência química aumentada (Super Signal[®] West Pico, Pierce, IL, USA), e capturados em filmes radiográficos (Kodak[®]); as imagens foram scaneadas e as bandas de interesse foram analisadas pelo programa *Scion Image* (Scion Corporation, MD, USA). Os dados brutos do sinal de cada proteína foram normalizados pelo sinal da proteína α -tubulina da mesma membrana, sendo os resultados dos grupos expressos como percentual relativo da condição sedentária; a razão da expressão proteica de Bax/BCL-2 também foi analisada.

6.3.10. Análise estatística

Para a identificação das diferenças dos parâmetros iniciais entre grupos utilizou-se o teste U de Mann-Whitney; os efeitos da intervenção na composição corporal, perfil bioquímico e função muscular foram identificados pela aplicação da Anova Two-Way para

medidas repetidas; as diferenças nos parâmetros obtidos durante a intervenção para GEEx, bem como nos valores de morfometria entre os momentos, foram identificadas pelo teste de Wilcoxon; os resultados da expressão proteica foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis seguido pela aplicação do teste U de Mann-Whitney (SPSS 13.0 *for Windows*, $p < 0,05$).

6.4. Resultados

6.4.1. Participantes do estudo

Das vinte e cinco pacientes que concordaram em participar das etapas da intervenção, seis do GES e uma do GEEx solicitaram retirada do estudo por motivos pessoais. Foram excluídas duas participantes do GEEx por modificação do esquema terapêutico durante o estudo (cessação do uso ou troca de estatina por fibrato), e duas pacientes exercitadas apresentaram taxa de aderência aos exercícios menor que 50%, sendo transferidas ao GES. Dezesesseis pacientes completaram o estudo, sendo que os grupos apresentaram composição final de $n=08$ pacientes cada.

Não houve diferenças significantes entre GES e GEEx na idade ($67,3 \pm 8,4$ vs $62,7 \pm 5,7$, $p=0,25$) e no tempo sem menstruar ($23,2 \pm 12,3$ vs $13,9 \pm 7,4$, $p=0,12$). No que diz respeito à terapêutica por estatinas, apenas uma paciente do GEEx estava em uso de atorvastatina, ao passo que as demais utilizavam sinvastatina; verificou-se diferença significativa no tempo de uso do medicamento, tendo o GES mais meses de consumo que o GEEx ($55,5 \pm 30,7$ vs $24,5 \pm 15,2$, $p=0,02$). Não foram identificadas diferenças significantes na dosagem do medicamento (GES: $22,5 \pm 11,7$ mg vs GEEx: 20 ± 0 mg, $p=1,00$).

6.4.2. Adesão às intervenções

A identificação da adesão ao tratamento medicamentoso durante o estudo foi realizada por questionamento às pacientes sobre o uso da estatina, com frequência semanal; a partir das respostas observou-se que todas completaram adequadamente o tratamento proposto. A análise da adesão ao programa de exercícios físicos considerou o total de 60 sessões previstas para o período de 20 semanas. Ao final do programa de intervenção, verificou-se que as pacientes do GEEx apresentaram $64 \pm 10\%$ de adesão ao treinamento, o que corresponde à média de $38 \pm 6,2$ sessões de exercícios completadas. Sendo assim, observou-se que ao longo do estudo, as pacientes do programa de exercícios realizaram mais de 170 minutos de

exercícios por semana, contemplando, conforme previsto, as recomendações americanas para a prática regular de atividades físicas.

6.4.3. Efeitos da intervenção na composição corporal e nos parâmetros bioquímicos

Os resultados da intervenção na composição corporal, parâmetros bioquímicos e função muscular são apresentados na tabela 6.1.

Tabela 6.1. Composição corporal, parâmetros bioquímicos e função muscular dos sujeitos antes e após 20 semanas de treinamento.

	GEEEx (n=08)		GES (n=08)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
<i>Composição Corporal</i>				
Peso, Kg	77,5±16,7	76,4±16,3	73,2±13,7	72,7±14,2
IMC, Kg/m ²	31,5±6,6	31,1±6,4	29,8±6,1	29,8±6,1
CCintura, cm	99,2±12,2	96,5±13,4	96,7±13,4	97,0±16,4
Gordura Tronco, Kg	17,7±5,8	16,9±4,6	15,9±4,5	15,2±5,0
Gordura Total, Kg	32,1±10	30,2±8,5†	28,6±7,7	27,2±8,1
Massa Magra, Kg	43,6±7,0	44,3±7,7	42,6±6,0	43,0±5,4
Massa Muscular, Kg	41,8±6,8	42,6±7,5	40,9±5,8	41,3±5,2
IMM, Kg/m ²	17,1±2,8	17,4±2,9	16,6±2,6	16,9±2,2
%Gordura Tronco, %	42,5±5,9	41,3±3,3	40,6±4,4	38,9±5,7
%Gordura Total, %	41,6±4,9	39,9±4,2†	39,7±4,5	38,1±5,0
<i>Parâmetros Bioquímicos</i>				
CT, mg/dL	182,1±27,8	179,6±21,9	168,5±28,7	160,5±16,6
HDL-c, mg/dL	48,1±8,3	46,4±5,7	45,0±9,7	44,3±12,0
LDL-c, mg/dL	104,1±17,9	106,4±19,5	92,6±15,3	97,9±15,5
TG, mg/dL	147,4±76,0	135,1±97,1	154,6±108,1	142,9±59,4
CK, U/L	131,5±32,5	149,9±63,3*	100,6±30,9	99,6±20,0
AST, U/L	22,9±6,9	26,9±10,8	18±9,2	18,1±3,2
ALT, U/L	23,4±7,8	22,6±8,1	17±7,4	17±5,2
<i>Capacidade Funcional</i>				
Agilidade Equilíbrio, seg	30,7±6,1	26,4±3,5†	28,9±3,7	27,8±3,5
Coordenação, seg	17,5±5,2	14,2±2,8	20,4±8,2	14,7±4,3†
Flexibilidade, cm	47,7±7,0	51,4±6,6	51,1±9,3	51,9±11,8
Força Muscular, rep	18,1±3,9	22,5±2,3†	17,9±5,2	19,5±5,3
Resistência Aeróbia, seg	535±34,8	488,3±30,3†	534,4±62,5	517,5±56,3

Nota: Valores apresentados como média±DP. *p<0,05 para diferenças entre grupos a partir do basal. †p<0,05 para diferenças entre momentos pré e pós intervenção a partir do basal. **Legenda:** GEEEx: Grupo Estatina Exercício; GES: Grupo Estatina Sedentário; IMC: Índice de Massa Corporal; Ccintura: Circunferência de Cintura; CMO: Conteúdo Mineral Ósseo; DMO: Densidade Mineral Óssea; CT: Colesterol Total; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade; TG: Triglicérides; CK: Creatina Quinase; AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase; seg: segundos; rep: repetições.

Após vinte semanas de intervenção, foram verificadas reduções significantes nos valores de gordura total ($p=0,02$) e percentual de gordura total ($p=0,03$) entre os momentos pré e pós intervenção, para o grupo exercitado. Verificou-se, ainda, que os valores do biomarcador de lesão muscular creatina quinase (CK), após o período de intervenção, estavam mais elevados no GEEx comparado ao GES ($p=0,016$), porém, se mantiveram dentro dos limites de normalidade (170 U/L), sendo este aumento condizente com a prática regular de exercícios leves a moderados. Sobre os parâmetros lipídicos, não foram encontradas diferenças significantes entre os períodos e grupos.

6.4.4. Efeitos da intervenção na capacidade física e funcional

Com relação aos parâmetros de função muscular avaliados pela bateria de testes de capacidade funcional da AAPHERD, verificou-se que o programa de exercícios proposto foi eficiente em melhorar a agilidade e o equilíbrio dinâmico, a força muscular e a resistência aeróbia das praticantes, enquanto as que se mantiveram sedentárias apresentaram redução no tempo de execução do teste de coordenação (tabela 6.1).

As informações coletadas durante as sessões de exercícios permitiram identificar discreto incremento da distância percorrida ao longo do treinamento, sendo a média das 12 últimas sessões estatisticamente maior quando comparada às primeiras sessões ($p=0,03$) (figura 6.2A). Em contrapartida, os dados da percepção de dor demonstraram que a intensidade dos acometimentos musculares foi baixa, sendo os maiores valores obtidos nas sessões iniciais, seguidos de redução progressiva até sua ausência ao final do treinamento (12 vs 60, $p=0,028$; 24 vs 60, $p=0,028$; 36 vs 60, $p=0,018$; 48 vs 60, $p=0,028$) (figura 6.2B); vale ressaltar que apesar de presente, o quadro doloroso não limitou a prática dos exercícios nem os ganhos nas capacidades físicas a eles associados, sendo que nenhuma sessão de exercícios foi interrompida por queixa de dor.

6.4.5. Efeitos da intervenção no tecido muscular

Das 16 participantes deste estudo, apenas um subgrupo do GEEx ($n=7$) e do GES ($n=4$) se submeteram ao procedimento de biópsia muscular nos momentos pré e pós intervenção. Os laudos clínicos indicaram que dez pacientes iniciaram o estudo com alterações na sua musculatura, as quais englobaram presença de proliferação mitocondrial associada ou não a fibras do tipo *ragged red* (54,6%; GES: 75,0% e GEEx: 42,9%),

caracterizando acometimento metabólico, bem como agrupamentos (54,6%; GES: 75,0% e GEEx: 42,9%) e predomínio de tipos de fibras musculares (72,7%; GES: 75,0% e GEEx: 71,4%), característicos de quadros neurogênicos. Não foram encontradas alterações na distribuição do glicogênio, da gordura intramuscular, e na resposta inflamatória.

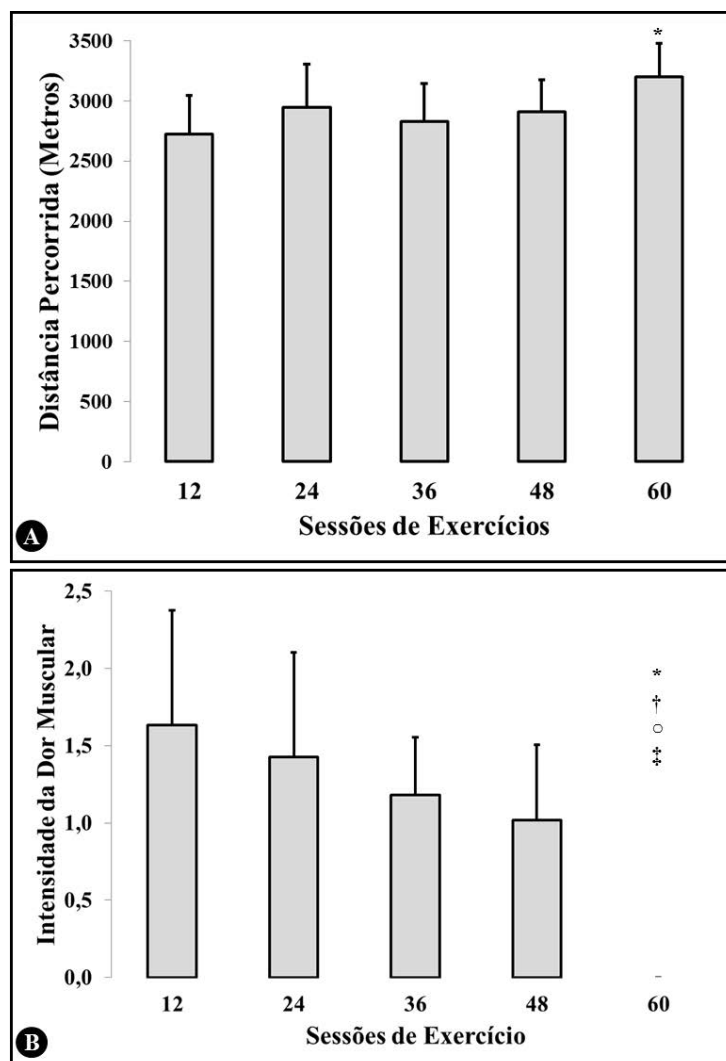


Figura 6.2. Distância percorrida (metros) (A) e intensidade da dor muscular (B) ao longo das vinte semanas de exercícios físicos.

Nota: Valores apresentados como média e erro padrão. Diferença significante: *vs 12 sessões; †vs 24 sessões; °vs 36 sessões; ‡vs 48 sessões.

Ao final do estudo, observou-se que a exposição ao exercício aumentou expressivamente a frequência de ocorrência de proliferação mitocondrial (42,9% vs 85,7%), causando pouco ou nenhum efeito nos quadros de predominância de fibras tipo 1 (71,4% vs 57,1%) e na presença de *type groupings* (42,9% vs 42,9%). Manter-se sedentário, por sua vez,

reduziu discretamente a ocorrência de proliferação mitocondrial (75,0% vs 50,0%), não alterando os quadros de agrupamentos e predomínios de tipos de fibras.

A figura 6.3 apresenta os valores do menor diâmetro e da área de secção transversa dos diferentes tipos de fibras musculares nos momentos pré e pós intervenção, para ambos os grupos de estudo. Apesar da ausência de diferenças significantes entre grupos e momentos, observou-se aumento no diâmetro das fibras tipo 2, e na área das fibras tipo 1 e 2 em resposta ao exercício, ao passo que o grupo GES apresentou redução na média de seus valores, indicando uma tendência hipertrófica na musculatura das pacientes usuárias de estatina exercitadas (figura 6.3).

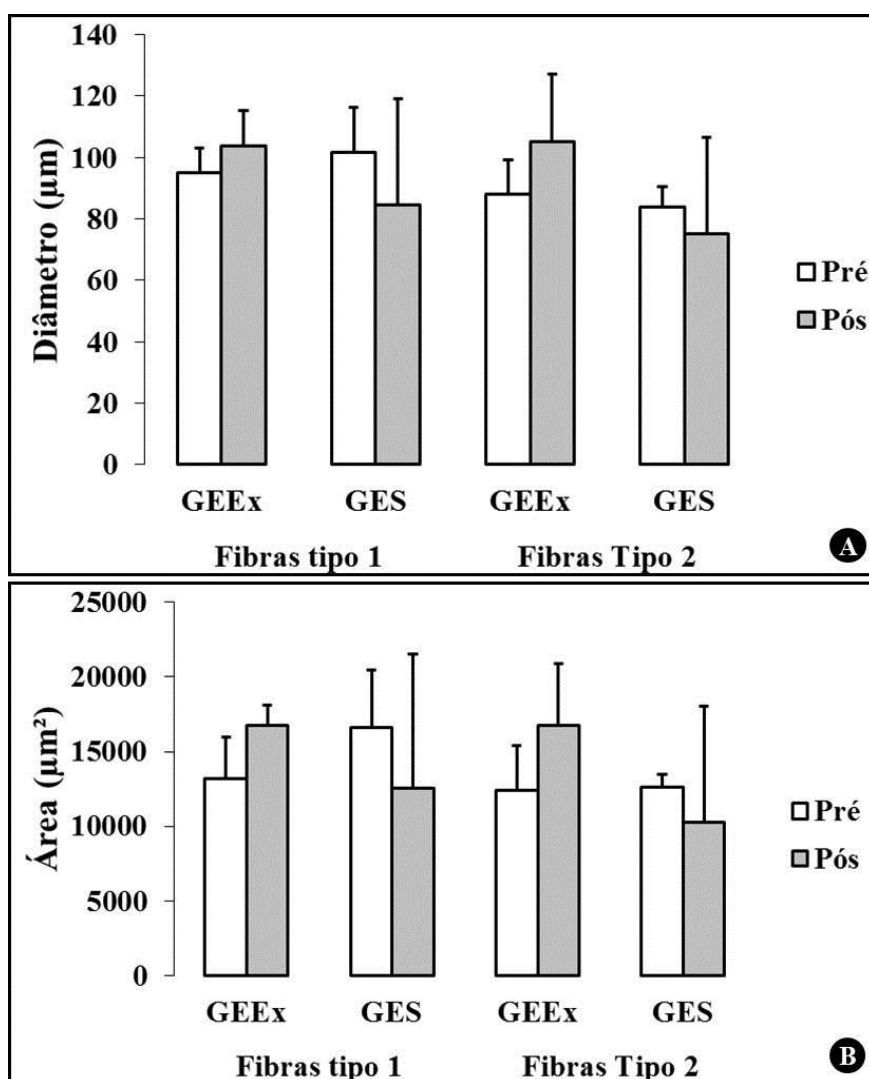


Figura 6.3. Valores de diâmetro (A) e área de secção transversa (B) das fibras tipo 1 e 2 nos momentos pré e pós intervenção em ambos os grupos de estudo.

Nota: GES = Grupo Estatina Sedentário; GEE = Grupo Estatina Exercício.

Os fragmentos musculares reservados para análise de *Western Blot* foram utilizados para avaliar os níveis da proteína pró-apoptótica Bax e anti-apoptótica BCL-2, bem como a razão entre elas; considerando que no início do estudo os integrantes de ambos os grupos eram sedentários, os valores do momento inicial corresponderam à média de todos os pacientes. Os resultados, apresentados na figura 6.4, indicaram diminuição no conteúdo de Bax com o exercício, contribuindo para a redução mais expressiva nos valores da razão Bax/BCL-2 no GEEx, o que indica uma tendência em se obter um perfil anti-apoptótico em resposta à associação do exercício moderado ao tratamento regular com estatinas; todavia, não foram identificadas diferenças significantes nas variáveis entre grupos e momentos.

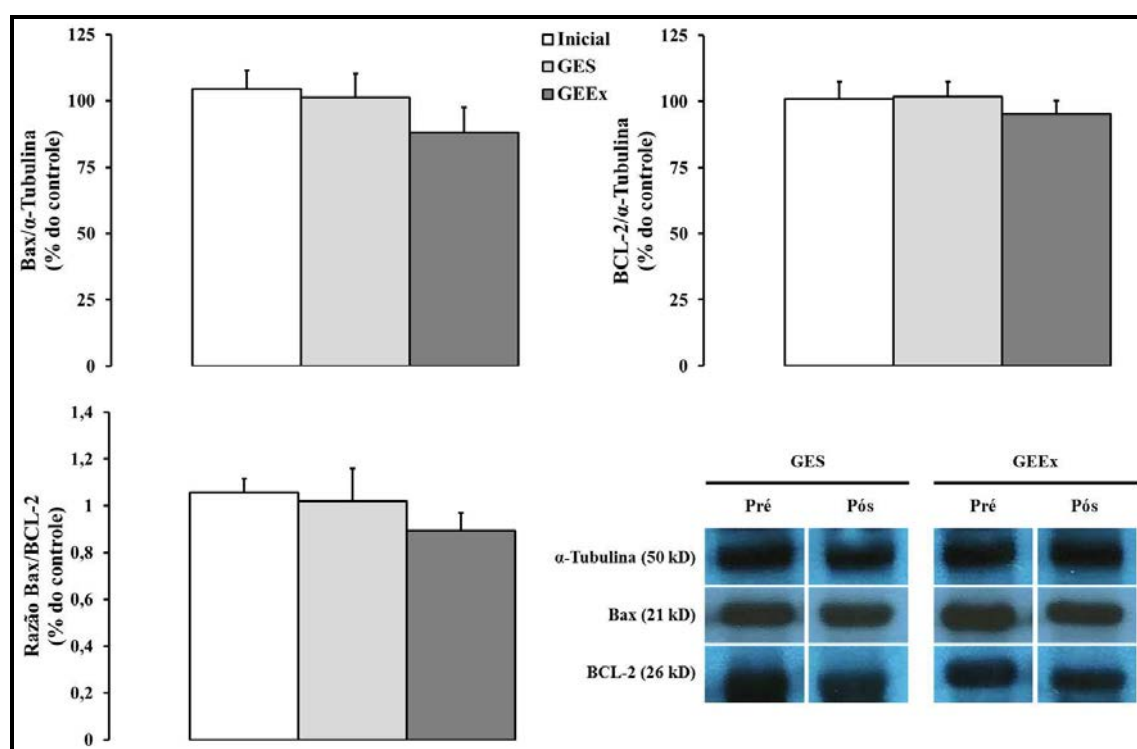


Figura 6.4. Análise dos níveis proteicos de Bax e BCL-2 normalizados pela α -Tubulina nos grupos estatina exercitado (GEEx) e sedentário (GES) após intervenção.

Nota: Resultados são apresentados como % do controle, sendo que valores iniciais correspondem à média dos valores de todos os participantes do estudo. Valores apresentados como média e erro padrão.

6.5. Discussão

Os resultados apontaram que o treinamento físico de 20 semanas, baseado nas recomendações americanas de atividade física, quando adicionado ao tratamento regular de estatinas em mulheres menopausadas, foi eficiente em reduzir a gordura corporal, aumentar a capacidade aeróbia, e melhorar os parâmetros de capacidade funcional, sem aumentar os

valores de CK além dos limites de normalidade, e sem modificar o perfil lipídico. A dor muscular, quando presente, foi de baixa intensidade, e não interferiu na realização dos exercícios e tampouco nos ganhos de desempenho físico durante as sessões de exercício, fatos esses confirmados nas avaliações do tecido muscular, que indicaram aumento na ocorrência de proliferação mitocondrial, e tendência de hipertrofia muscular e de redução da expressão de proteína pró-apoptótica.

No que diz respeito à composição corporal, as evidências da literatura são conflituosas quanto ao comportamento da gordura corporal em resposta à associação de exercícios e uso de estatinas, sendo identificadas tanto a manutenção dos valores (COEN *et al*, 2009; MEEEX *et al*, 2010) como sua redução (MIKUS *et al*, 2013). A diferença nos protocolos de exercícios físicos pode ser um dos fatores explicativos, uma vez que as modificações na gordura corporal ocorreram nos programas que ofertaram maior volume semanal de atividades aeróbias; todavia, a influência de outros fatores relacionados às mudanças de hábitos, como o controle dietético, não pode ser descartada, visto que têm sido relatadas reduções significantes neste parâmetro apenas em mulheres que associam o treinamento à dieta hipocalórica (LAKHDAR *et al*, 2014). A ausência do controle desta variável pode ser considerada uma limitação deste e dos demais estudos citados, sendo necessárias novas pesquisas que permitam identificar sua influência na associação de estatinas e exercícios físicos.

Os efeitos sobre os parâmetros lipídicos, por sua vez, parecem estar mais claros, podendo se destacar a influência do momento de inserção do exercício nas suas modificações. Os resultados de protocolos semelhantes ao deste estudo, com adição do treinamento ao tratamento regular por estatinas, demonstraram ausência de alterações nos parâmetros lipídicos de seus praticantes (COEN *et al*, 2009; MEEEX *et al*, 2010), contrastando com as reduções significantes de CT e LDL-c identificadas quando ambas as terapêuticas são iniciadas concomitantemente (JIANG *et al*, 2014; MIKUS *et al*, 2013). Considerando que as modificações mais significantes no perfil lipídico ocorrem nas primeiras semanas do tratamento com estatinas (BRUCKERT *et al*, 2005), estas respostas podem estar associadas à ação do medicamento; quando as terapêuticas são iniciadas simultaneamente, observar-se-ia redução expressiva nos parâmetros lipídicos, ao passo que no tratamento regular, os indivíduos iniciariam o treinamento com valores lipídicos na normalidade, limitando a ação do exercício neste parâmetro.

De maneira semelhante, o momento de inserção do exercício ao tratamento com estatinas parece também influenciar os ganhos associados ao treinamento. Neste trabalho, verificou-se que a inserção dos exercícios ao tratamento regular com estatinas melhorou a

agilidade e equilíbrio dinâmico, bem como aumentou a força muscular e a capacidade aeróbia dos seus praticantes, resultados estes que também foram verificados em protocolos similares (COEN *et al*, 2009; MEEEX *et al*, 2010). Em contrapartida, não foram identificadas melhoras na aptidão cardiorrespiratória quando a associação de ambas terapêuticas foi simultânea (MIKUS *et al*, 2013), fato que pode estar relacionado aos efeitos adversos das estatinas na musculatura esquelética que, quando presentes, ocorrem principalmente nos primeiros meses de uso (ROSENSEN *et al*, 2014), e geralmente estão associados à intolerância ao esforço; todavia, estes pesquisadores não avaliaram os níveis de CK, os relatos de dores musculares, e a histologia do tecido muscular das pacientes, limitando assim esta afirmativa.

No presente estudo, os níveis de CK aumentaram após o treinamento físico, porém se mantiveram dentro dos limites de normalidade e não se associaram à presença de relatos de dor, padrão semelhante ao observado em estudo anterior (COEN *et al*, 2009). Em ensaio clínico randomizado para uso de atorvastatina (80mg/dia) ou placebo por seis meses em *design* duplo-cego, Parker *et al* (2013) verificaram ausência de relações entre os aumentos de CK e a função muscular dos usuários, indicando que os níveis deste marcador de lesão não são preditivos de sintomas musculares associados às estatinas. De fato, recomendações recentes indicam que somente a avaliação do CK não é suficiente para identificar o extenso espectro dos sintomas musculares associados às estatinas, sendo necessária, entre outros fatores, a avaliação dos autorrelatos dos desconfortos (ROSENSEN *et al*, 2014; STROES *et al*, 2015).

A esse respeito, dados do presente estudo e de pesquisas anteriores apontam que, apesar de presentes, os relatos de dor muscular em resposta à associação do treinamento moderado ao uso regular de estatinas são infrequentes, não interferem no desempenho, e não limitam a continuidade das pacientes no programa (COEN *et al*, 2009; MEEEX *et al*, 2010). A avaliação da intensidade da dor, obtida apenas neste estudo, indicou que ela se mantém baixa durante o programa, sendo ausente nas semanas finais, indicando que os desconfortos musculares não foram além daqueles esperados com o exercício, e que os ganhos na função muscular advindos do treinamento possivelmente contribuíram para a redução progressiva das queixas. Vale ressaltar, entretanto, que mesmo com ausência de queixas e de aumento de valores de CK, alguns pacientes podem apresentar alterações estruturais na musculatura esquelética em decorrência do uso de estatinas (DRAEGER *et al*, 2006).

A análise tecidual das pacientes desta pesquisa indicou que expressiva parcela iniciou o estudo com alguma alteração histológica, sendo que as características observadas sugeriram a ocorrência de padrões de alterações neurogênicas, com modificações na distribuição (*type*

grouping) e/ou predominância de tipos de fibras (DUBOWITZ; SEWRY, 2007), bem como metabólicas, caracterizadas pela proliferação mitocondrial e fibras *ragged red* (DUBOWITZ; SEWRY, 2007; PHILLIPS *et al*, 2002). Apesar de ser um conhecido efeito adverso do uso das estatinas, a ocorrência de neuropatia é pouco explorada; estudos mostram que a exposição da musculatura a doses terapêuticas do medicamento pode acarretar em depleções de motoneurônios espinhais (MURINSON; HAUGHEY; MARAGAKIS, 2012), sendo que o tratamento crônico de pacientes dislipidêmicos pode alterar os sinais eletroneuromiográficos, causando redução na velocidade de condução e na latência de nervos periféricos (OTRUBA; KANOVSKY; HLUSTIK, 2007).

Neste estudo, a avaliação da musculatura após o treinamento físico indicou que o exercício pouco influenciou a frequência de ocorrência de *type groupings* e o predomínio de fibras tipo 1, porém, a ausência de exames específicos limita a identificação de possíveis alterações no quadro neurogênico das pacientes já acometidas, as quais não podem ser descartadas. Ademais, apesar de verificarmos ausência de associações entre o referido quadro patológico e idade (dados não publicados), as alterações neurogênicas podem também estar associadas ao envelhecimento (MANINI; HONG; CLARK, 2013), sendo necessária a realização de outros estudos visando confirmar estes achados.

As alterações mitocondriais decorrentes do uso das estatinas, por sua vez, são extensamente estudadas, sendo observadas reduções na respiração mitocondrial máxima, no conteúdo de DNA mitocondrial, na expressão de proteínas antioxidantes e de proteínas associadas aos sistemas de fornecimento energético na musculatura de animais (BOUITBIR *et al*, 2011; 2012) e humanos (LARSEN *et al*, 2013; STRINGER *et al*, 2013). A presença de proliferação mitocondrial nas análises histológicas no início do estudo, resultante de um possível aumento na atividade das mitocôndrias, pode refletir a tentativa do organismo em suprir o déficit relacionado ao uso do medicamento, não estando necessariamente associada a uma melhora da função. De fato, Bouitbir *et al* (2011) verificaram que o músculo plantar de ratos tratados com atorvastatina (10 mg/kg/dia) expostos a um teste de esforço exaustivo em esteira rolante, produziu 226% mais espécies reativas de oxigênio (EROs) que o grupo placebo, indicando prejuízo na função mitocondrial em resposta ao medicamento.

De maneira semelhante, Wu *et al* (2011) verificaram que indivíduos tratados com estatinas apresentaram aumento significativo no tempo de recuperação metabólica após esforço de panturrilha, sugerindo prejuízo da função oxidativa mitocondrial em resposta ao medicamento. A ocorrência destas alterações mitocondriais tem sido associada à desregulação na homeostase do cálcio intracelular e, conseqüentemente, modificação na produção de

proteínas ativadas pelo cálcio que, por sua vez, têm relação direta com os processos apoptóticos, degradação proteica e remodelação muscular (BONFIM *et al*, 2015; GALTIER *et al*, 2012; SIRVENT *et al*, 2012). O exercício físico crônico, por sua vez, atua aumentando a biogênese mitocondrial, reduzindo estresse oxidativo e suprimindo de forma direta os fatores apoptóticos e, portanto, poderia estar associado à atenuação do dano muscular pelas estatinas (MEADOR; HUEY, 2010).

De fato, tem sido verificado que a oferta de exercício físico previamente ao tratamento com estatinas em ratos tem efeito protetor na musculatura esquelética, contribuindo para a melhora da respiração mitocondrial e da capacidade antioxidante (BOUITBIR *et al*, 2012), bem como para a menor redução da força e da resistência à fadiga (MEADOR; HUEY, 2011). Apesar do início simultâneo de ambas as intervenções parecer atenuar os ganhos na atividade de citrato sintase e nas proteínas da cadeia de transporte de elétrons (MIKUS *et al*, 2013), fato que pode estar associado ao aumento da demanda muscular somado às possíveis alterações do medicamento influenciando negativamente no desempenho físico, a inserção do exercício moderado ao tratamento regular de estatinas parece não impedir as adaptações musculares ao exercício, acarretando em aumentos na função e na densidade mitocondrial (BONFIM *et al*, 2009; BONFIM, 2010; MEEEX *et al*, 2010).

De maneira semelhante, o presente estudo verificou que a exposição ao treinamento físico aumentou expressivamente a ocorrência de proliferação mitocondrial nas pacientes em uso regular de estatinas, o que pode estar relacionado ao aumento na quantidade e atividade das mitocôndrias, uma vez que os ganhos observados na capacidade aeróbia podem também indicar a melhora na função mitocondrial. Segundo Quadrilatero; Alway; Dupont-Versteegde (2011), as adaptações mitocondriais relacionadas ao exercício crônico, como melhora na sua função, redução na geração de espécies reativas de oxigênio, aumento nos níveis de antioxidantes, e aumento na sua biogênese, estão associadas à redução da sinalização apoptótica e da fragmentação de DNA, sendo também observadas alterações diretas na expressão de proteínas apoptóticas, como Bax, BCL-2 e caspases, em resposta ao esforço.

De fato, apesar da ausência de diferenças significantes, as quais podem estar relacionadas ao tamanho amostral, os resultados deste estudo demonstram uma tendência do exercício em alterar a expressão de proteínas associadas à apoptose celular, tendo sido verificada uma redução nos valores de Bax e da razão Bax/BCL-2, indicando uma possível contribuição do treinamento no estabelecimento de um perfil anti-apoptótico na musculatura. Muito embora este trabalho não tenha avaliado de forma direta os efeitos da associação do exercício físico ao tratamento regular de estatinas no estresse oxidativo, na função e na

biogênese mitocondrial muscular, limitando a identificação da contribuição destes fatores na sinalização da apoptose, este é o primeiro estudo, até o momento, a mostrar que esta associação pode modificar diretamente a expressão de fatores apoptóticos.

Em síntese, os achados deste estudo indicam que 20 semanas de treinamento aeróbio combinado a exercícios resistidos em intensidade moderada, quando associado ao uso regular de baixas doses de estatinas em mulheres menopausadas previamente sedentárias, não modifica os parâmetros lipídicos, porém reduz a gordura corporal, aumenta a capacidade aeróbia, e melhora os parâmetros de capacidade funcional, sem aumentar os valores de CK além dos limites de normalidade; no nível tecidual, esta intervenção aumenta a frequência de ocorrência de proliferação mitocondrial no músculo das pacientes, o qual apresentou uma tendência à hipertrofia e de redução na expressão de proteínas pró-apoptóticas.

CAPÍTULO 7

EPÍLOGO

O objetivo central desta investigação foi avaliar os efeitos da adição de um programa de exercícios físicos de intensidade moderada ao tratamento regular por estatinas de mulheres dislipidêmicas usuárias da atenção básica em saúde. A fim de alcançarmos este objetivo, realizamos, ao longo da trajetória, uma série de estudos que nos permitiu compreender a realidade em que foram produzidos os conhecimentos desta pesquisa. Para tanto, avaliamos a conduta médica de prescrição e acompanhamento do tratamento medicamentoso com estatinas na UBS de estudo, identificamos as características das usuárias e os fatores associados à adesão ao processo terapêutico, exploramos o impacto do uso regular do medicamento na estrutura e função do tecido muscular para, finalmente, compreendermos os efeitos da inserção do exercício físico moderado neste quadro terapêutico.

Inicialmente, verificamos que os profissionais da UBS selecionada prescrevem, exclusivamente, sinvastatina e atorvastatina, uma vez que ambas são distribuídas gratuitamente pelo sistema de saúde local. Estas estatinas estão nas classes de alto e intermediário risco para ocorrência de lesão muscular (BRUCKERT *et al*, 2005; RALLIDIS; FOUNTOULAKI; ANASTASIOU-NANA, 2012), o que explicaria a prescrição prioritariamente de doses baixas, e a consequente necessidade de modificá-las, a fim de adequar os níveis lipídicos e prevenir a ocorrência de efeitos colaterais, evitando a suspensão do medicamento.

A esse respeito, apesar de não observarmos indicações médicas para a interrupção do tratamento, a análise do histórico do uso das estatinas indicou que a cessação por conta própria é um comportamento presente nas pacientes. Segundo Bruckert *et al* (2005), os usuários de estatinas que apresentam sintomas musculares associados ao medicamento, geralmente interrompem o tratamento ou solicitam reduções nas dosagens. Verificamos, a partir dos prontuários, que o aumento nas doses implica em maiores chances de ocorrência de queixas osteomusculares e de interrupção do tratamento.

Quando avaliamos as pacientes, confirmamos o comportamento de cessação do uso do medicamento por conta própria, o qual era praticado por mulheres mais jovens, com menos comorbidades, e em uso de quantidade reduzida de medicamentos. Em contrapartida, as evidências autorreferidas não foram suficientes para suportar a associação entre presença de dor e aderência ao tratamento observada nos relatos dos prontuários, uma vez que somente 6,7% da amostra relacionaram as manifestações dolorosas ao uso das estatinas. Esta divergência de resultados pode estar relacionada ao caráter multifatorial das queixas registradas nos prontuários, o que dificulta a identificação de uma relação causal com o uso do medicamento.

Apesar da baixa ocorrência de autorrelatos de dor associados ao uso das estatinas, a análise dos fragmentos musculares permitiu que observássemos que as alterações histológicas deste tecido ocorriam com frequência, corroborando os achados de Draeger *et al* (2006), que verificaram que mesmo com ausência de queixas e de aumento dos valores de CK, alguns pacientes podem apresentar alterações estruturais e metabólicas na musculatura esquelética. As características morfológicas observadas neste estudo indicaram a ocorrência de padrões de alterações metabólicas, com presença de proliferação mitocondrial, *ragged red fibers* e acúmulo lipídico (PHILLIPS *et al*, 2002; DUBOWITZ; SEWRY, 2007), bem como neurogênicas, com presença de alterações na distribuição (*type grouping*) e/ou predominância de tipos de fibras (predomínio de fibras tipo 1, atrofia de fibras tipo 2) (DUBOWITZ; SEWRY, 2007).

Os prejuízos na estrutura e função mitocondriais, bem como a depleção de motoneurônios e alterações nos sinais eletroneuromiográficos, foram demonstrados em estudos anteriores (LARSEN *et al*, 2013; MURINSON; HAUGHEY; MARAGAKIS, 2012; OTRUBA; KANOVSKY; HLUSTIK, 2007; STRINGER *et al*, 2013). Frente a estas alterações musculares associadas ao medicamento, acreditávamos que as pacientes em tratamento com estatinas apresentariam redução na força muscular, porém os resultados do teste de dinamometria indicaram que a força pico das pacientes não foi prejudicada, resultados também encontrados no estudo de Parker *et al* (2013). Em contrapartida, observamos que os parâmetros de tempo para atingir força pico e de percentual de perda de força foram diferentes entre os acometimentos metabólicos ou neurogênicos, que ocorreram de forma isolada ou associada, indicando que a obtenção isolada da força máxima absoluta pode não ser suficiente para identificar as particularidades dos efeitos do medicamento no músculo esquelético.

Nesta mesma direção, evidências indicam que a velocidade de contração muscular explica melhor a variabilidade do desempenho nas tarefas funcionais em mulheres idosas do que a força pico (WATANABE *et al*, 2011), sendo o nível de aptidão física um fator que pode influenciar estes resultados (INCEL *et al*, 2009). Em estudo de delineamento transversal com as pacientes desta investigação, verificamos que as mulheres medicadas levavam mais tempo para atingir a força pico quando comparadas às não medicadas, sendo que a exposição à prática de atividade física, apesar de não interferir nos valores de força pico, contribuiu para as menores taxas de perda de força, as quais foram apresentadas pelas usuárias de estatina exercitadas. Estes dados indicam que o exercício pode ter contribuído para a manutenção dos

valores de força nos indivíduos tratados com estatinas, exercendo, portanto, efeito positivo na qualidade desta variável (ZANINI, 2013).

Além dos efeitos na força, os resultados deste estudo indicaram que a prática de exercícios físicos moderados, realizados concomitante ao tratamento regular com baixas doses de estatinas, não modificou os parâmetros lipídicos, porém reduziu a gordura corporal, aumentou a capacidade aeróbia, e melhorou os parâmetros de capacidade funcional nas pacientes, sem aumentar os valores de CK além dos limites de normalidade; a dor muscular, quando presente, foi de baixa intensidade, e não interferiu na realização dos exercícios físicos e, tampouco, nos ganhos de desempenho físico durante as sessões de exercício. Confrontando os resultados desta pesquisa com estudos que utilizaram protocolos semelhantes, observamos que o momento de inserção do exercício ao tratamento com estatinas pode influenciar as adaptações associadas ao treinamento, uma vez que os benefícios encontrados com a adição do treinamento físico ao tratamento regular por estatinas (COEN et al, 2009; MEEUX et al, 2010) parecem não ocorrer quando ambas as intervenções são iniciadas concomitantemente (MIKUS et al, 2013).

Estas repostas podem estar associadas a uma menor sobrecarga muscular decorrente do aumento da demanda metabólica com o exercício físico, uma vez que este tecido já estaria adaptado às alterações mitocondriais relacionadas ao medicamento. A esse respeito, verificamos que a exposição ao treinamento físico aumentou expressivamente a ocorrência de proliferação mitocondrial nas pacientes em uso regular de estatinas, o que indicaria aumento na quantidade e na atividade destas estruturas. Estas adaptações podem ter contribuído para a redução nos valores de Bax e da razão Bax/BCL-2 observada após o treinamento, colaborando com o estabelecimento de um perfil anti-apoptótico na musculatura, uma vez que além das alterações diretas na expressão das proteínas apoptóticas, as adaptações mitocondriais relacionadas ao exercício crônico estão associadas à redução da sinalização apoptótica e da fragmentação de DNA (QUADRILATERO; ALWAY; DUPONT-VERSTEEGDE, 2011).

Apesar deste trabalho não ter avaliado, de forma direta, os efeitos da associação do exercício físico ao tratamento regular de estatinas no estresse oxidativo, na função e na biogênese mitocondrial muscular, limitando a identificação da contribuição destes fatores na sinalização da apoptose, este é o primeiro estudo, até o momento, a mostrar que esta associação pode modificar diretamente a expressão de fatores apoptóticos. Considerando que grandes esforços vêm sendo realizados para prevenir e controlar os quadros de dislipidemia, sendo o aumento da prática de atividades físicas e o consumo de estatinas as terapêuticas mais

recomendadas, faz-se necessária a realização de novos estudos para confirmar nossos achados, bem como aprimorar o conhecimento acerca dos efeitos desta associação.

Novas investigações poderiam verificar se a inserção do treinamento físico em diferentes momentos do tratamento com estatinas, de fato acarretam em diferentes respostas funcionais e musculares, tendo em vista que até o momento estes efeitos foram verificados em apenas um momento. Ademais, estudos experimentais com modelo animal mostram que a oferta de exercício físico previamente ao tratamento com estatinas tem efeito protetor na musculatura esquelética, contribuindo para a melhora da respiração mitocondrial e da capacidade antioxidante (BOUITBIR *et al*, 2012), bem como para a menor redução da força e maior resistência à fadiga (MEADOR; HUEY, 2011), sendo relevante, portanto, explorar estes resultados em humanos.

Na presente investigação foram abordados os efeitos da associação do treinamento físico aeróbio e resistido, de intensidade moderada, ao tratamento regular com sinvastatina e atorvastatina em doses baixas, em mulheres menopausadas. Os demais estudos que buscaram identificar os efeitos desta intervenção utilizaram protocolos de exercícios físicos e de terapêutica medicamentosa semelhantes, sendo necessária a realização de outros estudos que avaliem as respostas da associação do treinamento moderado ao tratamento com altas doses de estatinas, bem como do treinamento vigoroso ao tratamento medicamentoso com doses baixas e/ou altas, a fim de ampliar o entendimento destas medidas terapêuticas. A utilização de amostras específicas, compostas por homens ou mulheres com características semelhantes, poderia contribuir para o melhor entendimento destas respostas, uma vez que o efeito do medicamento na musculatura difere entre homens e mulheres, e a magnitude das adaptações ao treinamento é diferente em indivíduos adultos e idosos.

Em síntese, os achados desta pesquisa indicam que, para o melhor aproveitamento da terapêutica por estatinas nas mulheres dislipidêmicas atendidas pelos sistemas públicos de saúde, é necessário um acompanhamento diferenciado das pacientes que se encaixam no perfil de não aderência ao tratamento. Apontam, também, a necessidade dos profissionais da saúde pública implantarem estratégias de conscientização dos usuários visando o aumento da adesão ao tratamento por estatinas, além de ampliarem o estímulo à adoção de medidas terapêuticas não medicamentosas, em especial a prática de exercícios físicos moderados, uma vez que eles se mostraram excelentes coadjuvantes no tratamento medicamentoso das dislipidemias, melhorando tanto as condições de saúde, como o perfil histológico e funcional da musculatura esquelética de suas praticantes.

REFERÊNCIAS

ACIOLLY, M.F.; CAMARGO FILHO, J.C.S.; PADULLA, S.A.T.; LIMA, A.L.Z.; BONFIM, M.R.; CARMO, E.M.; PINHEL, M.A.S.; LIMA, M.A.; AZOUBEL, R.; BRANDÃO, A.C.; SOUZA, D.R.S. Efeito do exercício físico e estatinas na função muscular em animas com dislipidemia. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, n.18, v.3, p.198-202, 2012.

AGOSTINI, J.V.; TINETTI, M.E.; HAN, L.; MCAVAY, G.; FOODY, J.M.; CONCATO, J. Effects of statin use on muscle strength, cognition, and depressive symptoms in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 55, p.420–425, 2007.

AMARAL, S.L.; LINDERMAN, J.R.; MORSE, M.; GREENE, A.S. Angiogenesis induced by electrical stimulation is mediated by angiotensin II and VEGF. **Microcirculation**, v. 8, n. 1, p. 57-67, 2001.

AMARAL, S.L.; SANCHEZ, L.S.; CHANG, A.J.; ROSSONI, L.V.; MICHELINI, L.C. Time course of training-induced microcirculatory changes and of VEGF expression in skeletal muscles of spontaneously hypertensive female rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.41, p.424-431, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. Critério de classificação econômica Brasil. Disponível em <<http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=301>>. 2009.

BALLARD, K.D.; PARKER, B.A.; CAPIZZI, J.A.; GRIMALDI, A.S.; CLARKSON, P.M.; COLE, S.M.; KEADLE, J.; CHIPKIN, S.; PESCATELLO, L.S.; SIMPSON, K.; WHITE, C.M.; THOMPSON, P.D. Increases in creatine kinase with atorvastatin treatment are not associated with decreases in muscular performance. **Atherosclerosis**, v.230, p.121-124, 2013.

BEN, A.J.; NEUMAN, C.R.; MENGUE, S.S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v.46, n.2, p.279-289, 2012.

BERMINGHAM, M.; HAYDEN, J.; DAWKINS, I.; MIWA, S.; GIBSON, D.; MCDONALD, K.; LEDWIDGE, M. Prospective analysis of the LDL-c goal achievement and self-report medication adherence among statin users in primary care **Clinical Therapeutics**, v.33, p.1180-1189, 2011.

BONFIM, M. R. ; CAMARGO FILHO, J.C.S. ; VANDERLEI, L. C. M. ; PADULLA, S. A. T. ; ACCIOLY, M. F. ; SOUZA, D. R. S. ; AZOUBEL, R. Muscle response to the association of statin and physical exercise in rats. **International Journal of Morphology (Online)**, v. 27, p. 1155-1161, 2009.

BONFIM, M.R. **Estudo das respostas bioquímica e muscular da associação de estatina e exercício físico em ratos**. 2010. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente.

BONFIM, M.R.; OLIVEIRA, A.S.B.; AMARAL, S.L.; MONTEIRO, H.L. Caracterização do tratamento medicamentoso com estatinas em unidade básica de saúde. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v.46, n.1, p.47-55, 2013.

BONFIM, M.R.; HANSEN, A.; TURI, B.C.; ZANINI, G.S.; OLIVEIRA, A.S.B.; AMARAL, S.L.; MONTEIRO, H.L. Aderência ao tratamento por estatinas e fatores associados em usuárias do SUS. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.48, n.3, p.477-483, 2014.

BONFIM, M.R.; OLIVEIRA, A.S.B.; AMARAL, S.L.; MONTEIRO, H.L. Tratamento das dislipidemias com estatinas e exercícios físicos: evidências recentes das respostas musculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.104, n.4, p.324-332, 2015.

BOUITBIR, J.; CHARLES, A.L.; RASSENEUR, L.; DUFOUR, S.; PIQUARD, F.; GENY, B.; ZOLL, J. Atorvastatin treatment reduces exercise capacities in rats: involvement of mitochondrial impairments and oxidative stress. **Journal of Applied Physiology**, v.111, p.1477-1483, 2011.

BOUITBIR, J.; DAUSSIN, F.; CHARLES, A.L.; RASSENEUR, L.; DUFOUR, S.; RICHARD, R.; PIQUARD, F.; GENY, B.; ZOLL, J. Mitochondria of trained skeletal muscle are protected from deleterious effects of statins. **Muscle & Nerve**, v.46, p.367-373, 2012.

BROWN, W.V. Safety of statins. **Current Opinion in Lipidology**, v.19, p. 558–562, 2008.

BRUCKERT, E.; HAYEM, G.; DEJAGER, S.; YAU, C.; B'EGAUD, B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the primo study. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v.19, p.403–414, 2005.

CAMERINO, G.M.; PELLEGRINO, M.A.; BROCCA, L.; DIGENNARO, C.; CAMERINO, D.C.; PIERNO, S.; BOTTINELLI, R. Statin or fibrate chronic treatment modifies the proteomic profile of rat skeletal muscle. **Biochemical Pharmacology**, v.81, p.1054-1064, 2011.

CHAN, D.C.; SHRANK, W.H.; CUTLER, D.; JAN, S.; FISCHER, M.A.; JUN LIU, B.S.; AVORN, J.; SOLOMON, D.; BROOKHART, M.A.; CHOUDHRY, N.K. Patient, physician and payment predictors of statin adherence. **Medical Care**, v.48, p.196-202, 2010.

COEN, P.M.; FLYNN, M.G.; MARKIFSKI, M.M.; PENCE, B.D.; HANNEMANN, R.E. Adding exercise training to rosuvastatin treatment: influence on serum lipids and biomarkers of muscle and liver damage. **Metabolism Clinical and Experimental**, v.58, p.1030-1038, 2009.

DEICHMANN, R.; LAVIE, C.; ANDREWS, S. Coenzyme Q10 and statin-induced mitochondrial dysfunction. **The Ochsner Journal**, v.10, p.16-21, 2010.

DIRKS, A.J.; JONES, K.M. Statin-induced apoptosis and skeletal muscle myopathy. **American Journal of Physiology Cell Physiology**, v.291, p.C1208-1212, 2006.

DI STASI, S.L.; MACLEOD, T.D.; WINTERS, J.D.; BINDER-MACLEOD, S.A. Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists. **Physical Therapy**, v.90, n.10, p.1530-1542, 2010.

DRAEGER, A.; MONASTYRSKAYA, K.; MOHAUPT, M.; HOPPELER, H.; SAVOLAINEN, H.; ALLEMANN, C.; BABIYCHUK, E.B. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. **Journal of Pathology**, v.210, p.94-102, 2006.

DRAEGER, A.; SANCHEZ-FREIRE, V.; MONASTYRSKAYA, K.; HOPPELER, H.; MUELLER, M.; BREIL, F.; MOHAUPT, M.G.; BABIYCHUK. Statin therapy and the expression of genes that regulate calcium homeostasis and membrane repair in skeletal muscle. **The American Journal of Pathology**, v.177, n.1, 2010.

DUBOWITZ, V.; SEWRY, C.A. **Muscle biopsy: a practical approach**. 3. ed. Elsevier. 2007.

ESPOSTI, L.D.; SARAGONI, S.; BATAACCHI, P.; BENEMEI, S.; GEPPETTI, P.; STURANI, A.; BUDA, S.; ESPOSTI, E.D. Adherence to statin treatment and health outcomes in an Italian cohort of newly treated patients: results from an administrative database analysis. **Clinical Therapeutics**, v.34, p.190-199, 2012.

FERNANDES, R.A.; ZANESCO, A. Early physical activity promotes lower prevalence of chronic diseases in adults. **Hypertension Research**, v.33, n.9, p.880-882, 2010.

FLORINDO, A.A.; LATORRE, M.A. Validation and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity in adult men. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.9, n.3, p.129-135, 2003.

GAIST, D.; JEPPENSEN, U.; ANDERSEN, M.; GARCÍA-RODRIGUES, L.A.; SINDRUP, S.H. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. **Neurology**, v.58, n.9, p.1333-1337, 2002.

GALTIER, F.; MURA, T.; MAUVERGER, E.R.; CHEVASSUS, H.; FARRET, A.; GAGNOL, J.P.; COSTA, F.; DUPUY, A.; PETIT, P.; CRISTOL, J.P.; MERCIER, J.; LACAMPAGNE, A. Effect of a high dose of simvastatin on muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling in healthy volunteers. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.263, p.281-286, 2012.

GENEST, J.; MCPHERSON, R.; FROHLICH, J.; ANDERSON, T.; CAMPBELL, N.; CARPENTIER, A.; et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. **Canadian Journal of Cardiology**, v.25, n.10, p.567-579, 2009.

GHATTAS, A.E.; PIMENTA, J. Eficácia da atorvastatina sem administração diária. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.89, n.5, p.325-332, 2007.

GIGANTE, D.P.; MOURA, E.C.; SARDINHA, L.M. Prevalence of overweight and obesity and associated factors, Brazil, 2006. **Revista de Saúde Pública**, v.43, p.83-89, 2009. Suplemento 2.

GLUECK, C.J.; RAWAL, B.; KHAN, N.A.; YERAMANENI, S.; GOLDENBERG, N.; WANG, P. Should high creatine kinase discourage the initiation or continuance of statins for the treatment of hypercholesterolemia? **Metabolism Clinical and Experimental**, v.58, p.233–238, 2009.

GOLDENBERG, N.; GLUECK, C. Efficacy, effectiveness and real life goal attainment of statins in managing cardiovascular risk. **Journal of Vascular Health and Risk Management**, v.5, p.369-376, 2009.

GULATI, M.; SHAW, L.J.; THISTED, R.A.; BLACK, H.R.; MERZ, N.B.; ARNSDORF, M.F. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the St. James women take heart project. **Circulation**, v.122, p.130-137, 2010.

HAERER, W.; DELBAERE, K.; BARTLETT, H.; LORD, S.R.; ROWLAND, J. Relationships between HMG-CoA reductase inhibitors (statin) use and strength, balance and falls in older people. **Internal Medicine Journal**, v.42, n.12, p.1329-1334, 2012.

HOFFMAN, K.B.; KRAUS, C.; DIMBIL, M.; GOLOMB, B.A. A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. **Plos One**, v.7, n.8, p.e42866, 2012.

HOUSEHAM, E.; MCAULEY, J.; CHARLES, T.; LIGHTFOOT, T.; SWASH, M. Analysis of force profile during a maximum voluntary isometric contraction task. **Muscle & Nerve**, v.29, p.401-408, 2004.

HUBAL, M.J.; REICH, K.A.; BIASE, A.; BILBIE, C.; CLARKSON, P.M.; HOFFMAN, E.P.; THOMPSON, P.D. Transcriptional deficits in oxidative phosphorylation with statin myopathy. **Muscle & Nerve**, v.44, p.393-401, 2011.

IKEMOTO, Y.; DEMURA, S.; YAMAJI, S.; MINAMI, M.; NAKADA, M.; UCHIYAMA, M. Force-time parameters during explosive isometric grip correlate with muscle power. **Sport Sciences for Health**, v.2, p.64-70, 2007.

INCEL, N.A.; SEZGIN, M.; AS, I.; CIMEN, O.B.; SAHIN, G. The geriatric hand: correlation of hand-muscle function and activity restriction in elderly. **International Journal of Rehabilitation Research**, v.32, p.213-218, 2009.

JIANG, J.; BOYLE, L.J.; MIKUS, C.R.; OBERLIN, D.J.; FLETCHER, J.A.; THYFAULT, J.P.; HINTON, P.S. The effects of improved metabolic risk factors on bone turnover after 12 weeks of simvastatin treatment with or without exercise. **Metabolism Clinical and Experimental**, v.63, p.63:1398-1408, 2014.

JOY, T.R.; HEGELE, R.A. Narrative review: statin-related myopathy. **Annals of Internal Medicine**, v.150, p.858-868, 2009.

KAUFMANN, P.; TÖRÖK, M.; ZAHNO, A.; WALDHAUSER, K.M.; BRECHT, K.; KRÄHENBÜHL, S. Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v.63, p.2415-2425, 2006.

KEARNS, A.K.; BILBIE, C.L.; CLARKSON, P.M.; WHITE, C.M.; SEWRIGHT, K.A.; O'FALLON, K.S.; GADARLA, M.; THOMPSON, P.D. The creatine kinase response to eccentric exercise with atorvastatin 10 mg or 80 mg. **Atherosclerosis**, v.200, p.121-125, 2008.

KELLICK, K.A.; BOTTORFF, M.; TOTH, P.P. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. **Journal of Clinical Lipidology**, v.8, p.530-546, 2014.

KELLY, T.L.; WILSON, K.E.; HEYMSFIELD, S.B. Dual energy x-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. **PLoS ONE**, v.4, n.9, p.e7038, 2009.

KOKKINOS, P.F.; FASELIS, C.; MYERS, J.; PANAGIOTAKOS, D.; DOUMAS, M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. **Lancet**, v.381, p.394-399, 2013.

KRISHNAN, G.M.; THOMPSON, P.D. The effects of statins on skeletal muscle strength and exercise performance. **Current Opinion in Lipidology**, v.21, p.324-328, 2010.

LAKHDAR, N.; DENGUEZLI, M.; ZAOUALI, M.; ZBIDI, A.; TABKA, Z.; BOUASSIDA, A. Six months training alone or combined with diet HOMA-AD, HOMA-IR and plasma and adipose tissue adiponectin in obese women. **Neuroendocrinology Letters**, v.35, n.5, p.373-379, 2014.

LANGEN, J.J.; PUIJENBROEK, E.P. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. **The Netherlands Journal of Medicine**, v.64, n.9, p.334-338, 2006.

LARSEN, S.; STRIDE, N.; HEY-MOGENSEN, M.; HANSEN, C.N.; BANG, L.E.; BUNDGAARD, H.; NIELSEN, L.B.; HELGE, J.W.; DELA, F. Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. **Journal of American College of Cardiology**, v.61, n.1, p.44-53, 2013.

LIANTONIO, A.; GIANNUZZI, V.; CIPPONE, V.; CAMERINO, G.M.; PIERNO, S.; CAMERINO, D.C. Fluvastatin and atorvastatin affect calcium homeostasis of rat skeletal muscle fibers in vivo and in vitro by impairing the sarcoplasmic reticulum/mitochondria Ca^{2+} -release system. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.321, p.626-634, 2007.

MANCINI, G.B.J.; BAKER, S.; BERGERON, J.; FITCHETT, D.; FROHLICH, J.; GENEST, J.; et al. Diagnosis, prevention and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian working group consensus conference. **Canadian Journal of Cardiology**, v.27, p.635-662, 2011.

MANINI, T.M.; HONG, S.L.; CLARK, B.C. Aging and muscle: a neuron's perspective. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v.16, n.1, p.1-10, 2013.

MANN, D.M.; WOODWARD, M.; MUNTNER, P.; FALZON, L.; KRONISH, I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Pharmacotherapy**, v.44, n.9, p.1410-21, 2010.

MANSI, I.; FREIL, C.R.; PUGH, M.J.; MAKRIS, U.; MORTENSEN, E.M. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. **JAMA Internal Medicine**, v.173, n.14, p.1-10, 2013.

MARCUS, F.I.; BAUMGARTEN, A.J.; FRITZ, W.L.; NOLAN, P.E. Alternate-day dosing with statins. **The American Journal of Medicine**, v.126, n.1, p.99-104, 2013.

MARZETTI, E.; LEES, H.A.; MANINI, T.M.; BUFORD, T.W.; ARANDA JR, J.M.; CALVANI, R.; CAPUANI, G.; MARSISKE, M.; LOTT, D.J.; VANDENBORNE, K.; BERNABEI, R.; PAHOR, M.; LEEUWENBURGH, C.; WOHLGEMUTH, S.E. Skeletal muscle apoptotic signaling predicts thigh muscle volume and gait speed in community-dwelling older persons: an explanatory study. **Plos One**, v. 7, n. 2, p. 1-8, 2012.

MAUSKOP, A.; BORDEN, W.B. Predictors of statin adherence. **Current Cardiology Reports**, v.13, n.6, p.553-558, 2011.

MEADOR, B.; HUEY, K.A. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. **Muscle & Nerve**, v.42, p.469-479, 2010.

MEADOR, B.; HUEY, K.A. Statin-associated changes in skeletal muscle function and stress response after novel or accustomed exercise. **Muscle & Nerve**, v.44, p.882-889, 2011.

MEEX, R.C.R.; PHIELIX, E.; SCHRAUWEN-HINDERLING, V.B.; MOONEN-KORNIPS, E.; SCHAART, G.; SCHRAUWEN, P.; HESSELINK, M.K.C. The use of statins potentiates the insulin-sensitizing effect of exercise training in obese males with and without type 2 diabetes. **Clinical Science**, v.119, p.293-301, 2010.

MENEZES, M.C.; PIMENTA, A.M.; SANTOS, L.C.; LOPES, A.C.S. Fatores associados ao diabetes mellitus em participantes do programa „Academia da Cidade” na região leste do município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2007 e 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.20, n.4, p.439-448, 2011.

MIKUS, C.R.; BOYLE, L.J.; BORENGASSER, S.J.; OBERLIN, D.J.; NAPLES, S.P.; FLETCHER, J.; MEERS, G.M.; RUEBEL, M.; LAUGHLIN, M.H.; DELLSPERGER, K.C.; FADEL, P.J.; THYFAULT, J.P. Simvastatin impairs exercise training adaptations. **Journal of the American College of Cardiology**, v.62, n.8, p.709-714, 2013.

MOHAUPT, M.G.; KARAS, R.H.; BABIYCHUK, E.B.; SANCHEZ-FREIRE, V.; MONASTYRSKAYA, K.; IYER, L.; HOPPELER, H.; BRELL, F.; DRAEGER, A. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. **CMAJ**, v.181, .1, p.E11-E18, 2009.

MORISKY, D.E.; GREEN, L.W.; LEVINE, A.M. Concurrent and predictor validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**, v.1, p.67-74, 1986.

MURAKI, A.; MIYASHITA, K.; MITSUISHI, M.; TAMAKI, M.; TANAKA, K.; ITOH, H. Coenzyme Q10 reverses mitochondrial dysfunction in atorvastatin-treated mice and increases exercise endurance. **Journal of Applied Physiology**, v.113, p.479-486, 2012.

MURINSON, B.B.; HAUGHEY, N.J.; MARAGAKIS, N.J. Selected statins produce rapid spinal motor neuron loss in vitro. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v.13, p.100, 2012.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v.106, p.3143-3421, 2002.

NELSON, M.E.; REJESKI, W.J.; BLAIR, S.N.; DUNCAN, P.W.; JUDGE, J.O.; KING, A.C.; MACERA, C.A.; CASTANEDA-SCEPPA, C. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v.116, p.1094-1105, 2007.

OPIE, L.H. Exercise-induced myalgia may limit the cardiovascular benefits of statins. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v.27, n.6, p.569-572, 2013.

OSNESS, W.H. **Functional Fitness Assessment for adults over 60-years**. Refton: American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance. 1990.

OTRUBA, P.; KANOVSKY, P.; HLUSTIK, P. Treatment with statins and involvement of the peripheral nervous system: results of a prospective clinical and neurophysiological follow-up. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia Republic**, v.151, n.2, p.307-310, 2007.

PANAYIOTOU, G.; PASCHALIS, V.; NIKOLAIDIS, M.G.; THEODOROU, A.A.; DELI, C.K.; FOTOPOULOU, N.; FATOUROS, I.G.; KOUTEDAKIS, Y.; SAMPANIS, M.; JAMURTAS, A.Z. No adverse effects of statin on muscle function and health-related parameters in the elderly: an exercise study. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.23, p.556-567, 2013.

PARKER, B.A.; THOMPSON, P.D. Effect of statin on skeletal muscle: exercise, myopathy and muscle outcomes. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v.40, n.4, p.188-194, 2012.

PARKER, B.A.; AUGERI, A.L.; CAPIZZI, J.A.; BALLARD, K.D.; TROYANOS, C.; BAGGISH, A.L.; D'HEMECOURT, P.A.; THOMPSON, P.D. Effects of statin on creatine kinase levels before and after a marathon run. **American Journal of Cardiology**, v.109, p.282-287, 2012.

PARKER, B.A.; CAPIZZI, J.A.; GRIMALDI, A.S.; CLARKSON, P.M.; COLE, S.M.; KEADLE, J.; CHIPKIN, S.; PESCATELLO, L.S.; SIMPSON, K.; WHITE, M.; THOMPSON, P.D. Effect of statin on skeletal muscle function. **Circulation**, v.127, p.96-103, 2013.

PASTERNAK, R.C.; SMITH, S.C.; BAIREY-MERZ, C.N.; GRUNDY, S.M.; CLEEMAN, J.I.; LEFANT, C. American College of Cardiology. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. **Journal of the American College of Cardiology**, v.40, p.567-572, 2002.

PENNING-VAN BEEST, F.J.A.; TERMORSHUIZEN, F.; GOETTSCH, W.G.; KLUNGEL, O.H.; KASTELEIN, J.J.; HERINGS, R.M.C. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. **European Heart Journal**, v.28, p.154-159, 2007.

PERREAULT, S.; DRAGOMIR, A.; BLAIS, L.; BÉRARD, A.; LALONDE, L.; WHITE, M.; PILON, D. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.65, p.1013-1024, 2009.

PFIZER. **Doing this differently**. 2008. [Acessado em 15 de Março de 2012]. Disponível em <http://www.pfizer.com/files/annualreport/2008/annual/review2008.pdf>.

PHILLIPS, P.S.; HAAS, R.H.; BANNYKH, S.; HATHAWAY, S.; GRAY, N.L.; KIMURA, B.J.; VLADUTIU, G.D.; ENGLAND, J.D.F. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. **Annals of Internal Medicine**, v.137, p.581-585, 2002.

QUADRILATERO, J.; ALWAY, S.E.; DUPONT-VERSTEEGDE, E.E. Skeletal muscle apoptotic response to physical activity: potential mechanisms for protection. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v.36, p.608-617, 2011.

RALLIDIS, L.S.; FOUNTOULAKI, K.; ANASTASIOU-NANA, M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. **International Journal of Cardiology**, v.159, n.3, p.169-176, 2012.

REINER, Z.; CATAPANO, A.; BACKER, G.; GRAHAM, I.; TASKINEN, M.R.; WIKLUND, O.; et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). **European Heart Journal**, v.32, p.1769-1818, 2011.

REUST, C.S.; CURRY, S.C.; GUIDRY, J.R. Lovastatin use and muscle damage in healthy volunteers undergoing eccentric muscle exercise. **West Journal of Medicine**, v.154, p.158-160, 1991.

ROSENSON, R.S.; BAKER, S.K.; JACOBSON, T.A.; KOPECKY, S.L.; PARKER, B.A. An assessment by statin muscle safety task force: 2014 update. **Journal of Clinical Lipidology**, v.8, p.558-571, 2014.

SACHER, J.; WEIGL, L.; WERNER, M.; SZEGEDI, C.; HOHENEGGER, M. Delineation of myotoxicity induced by 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors in human skeletal muscle cells. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.314, p.1032-1041, 2005.

SCOTT, D.B.; FELL, J. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. **QJM**, v.102, p.625-633, 2009.

SEACHRIST, J.L.; LOI, C.; EVANS, M.G.; CRISWELL, K.A.; ROTHWELL, C.E. Roles of exercise and pharmacokinetics in cerivastatin-induced skeletal muscle toxicity. **Toxicological Sciences**, v.88, n.2, p.551-561, 2005.

SINDHU, B.S.; SHECHTMAN, O. Using the force-time curve to determine sincerity of effort in people with upper extremity injuries. **Journal of Hand Therapy**, v.24, p.22-30, 2011.

SINZINGER, H.; O'GRADE, J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.57, n.4, p.525-528, 2004.

SIRVENT, P.; BORDENAVE, S.; VERMAELEN, M.; ROELS, B.; VASSORT, G.; MERCIER, J.; RAYNAUD, E.; LACAMPAGNE, A. Simvastatin induces impairment in skeletal muscle while heart is protected. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.338, p.1426-1434, 2005a.

SIRVENT, P.; MERCIER, J.; VASSORT, G.; LACAMPAGNE, A. Simvastatin triggers mitochondria-induced Ca^{2+} signaling alteration in skeletal muscle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.329, p.1067-1075, 2005b.

SIRVENT, P.; MERCIER, J.; LACAMPAGNE, A. New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. **Current Opinion in Pharmacology**, v.8, p.333-338, 2008.

SIRVENT, P.; FABRE, O.; BORDENAVE, S.; HILLAIRES-BUYS, D.; MAUVERGER, E.R.; LACAMPAGNE, A.; MERCIER, J. Muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling impairment in patients treated with statins. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.259, p.263-268, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n.4, 2013. Suplemento 1.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.88, n.1, p.2-19, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, n.84, 2005. Suplemento 1.

SOKOL, M.C.; MCGUIGAN, K.A.; VERBRUGGE, R.R.; EPSTEIN, R.S. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. **Medical Care**, v.43, p.521-530, 2005.

STRINGER, H.A.J.; SOSHI, G.K.; MAGUIRE, J.A.; CÔTÉ, H.C.F. Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients with statin-induced myopathy. **Journal of the Neurological Sciences**, v.325, p.142-147, 2013.

STROES, E.S.; THOMPSON, P.D.; CORISINI, A.; VLADUTIU, G.D.; RAAL, F.J.; RAY, K.K.; RODEN, M.; STEIN, E.; TOKGÖZOGLU, L.; NORDESTGAARD, B.G.; BRUCKERT, E.; BACKER, G.; KRAUSS, R.M.; LAUFS, U.; SANTOS, R.D.; HEGELE, R.A.; HOVINGH, G.K.; LEITER, L.A.; MACH, F.; MÄRZ, W.; NEWMAN, C.B.; WIKLUND, O.; JACOBSON, T.A.; CATAPANO, A.L.; CHAPMAN, M.J.; GINSBERG, H.N. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. **European Heart Journal**, v.18, p.1-13, 2015.

THOMPSON, P.D.; ZMUDA, J.M.; DOMALIK, L.J.; ZIMET, R.J.; STAGGERS, J.; GUYTON, J.R. Lovastatin increases exercised-induced skeletal muscle injury. **Metabolism**, v.46, n.10, p.1206-1210, 1997.

THOMPSON, P.D.; CLARKSON, P.; KARAS, R.H. Statin-associated myopathy. **JAMA**, v.289, n.13, p.1681-1690, 2003.

THOMPSON, P.D.; CLARKSON, P.M.; ROSENSON, R.S. An assessment of statin safety by muscle experts. **The American Journal of Cardiology**, v.97, n.8A, 2006.

THOMPSON, P.D.; PARKER, B.A.; CLARKSON, P.M.; PESCATELLO, L.S.; WHITE, C.M.; GRIMALDI, A.S.; LEVINE, B.D.; HALLER, R.G.; HOFFMAN, E.P. A randomized clinical trial to assess the effects of statins on skeletal muscle function and performance: rationale and study design. **Preventive Cardiology**, v.13, p.104-111, 2010.

TRAUSTADÓTTIR, T.; STOCK, A.A.; HARMAN, S.M. High-dose statin use does not impair aerobic capacity or skeletal muscle function in older adults. **Age**, v.30, p.283-291, 2008.

TURI, B.C.; CODOGNO, J.S.; FERNANDES, R.A.; MONTEIRO, H.L. Associação entre doenças crônicas em adultos e redução dos níveis de atividade física. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v.44, n.4, p.389-395, 2011.

TURI, B.C.; CODOGNO, J.S.; FERNANDES, R.A.; MONTEIRO, H.L. Physical activity, adiposity and hypertension among patients of public healthcare system. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.17, n.4, p.925-937, 2014.

URSO, M.L.; CLARKSON, P.M.; HITTEL, D.; HOFFMAN, E.; THOMPSON, P.D. Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. **Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v.25, p.2560-2566, 2005.

VENERO, C.V.; THOMPSON, P.D. Managing statin myopathy. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v.38, p.121-136, 2009.

VEILLARD, N.R.; MACH, F. Statins: the new aspirin? **Cellular and Molecular Life Science**, v.59, p. 1771-86, 2002.

WATANABE, K.; TSUBOTA, S.; CHIN, G.; AOKI, M. Differences in parameters of the explosive grip force test between young and older women. **Journal of Gerontology: Medical Sciences**, v.66A, n.5, p.554-558, 2011.

WONG, M.C.S.; JIANG, J.Y.; GRIFFITHS, S.M. Adherence to lipid-lowering agents among 11,042 patients in clinical practice. **The International Journal of Clinical Practice**, v.65, n.7, p.741-748, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity, Preventing and Managing the Global Epidemic**: Report of the WHO Consultation on Obesity. World Health Organization: Geneva, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The world health report 2002**: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Waist circumference and waist-hip ratio**: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The world health report**: shaping the future. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 10 de março de 2011.

WU, J.S.; BUETTNER, C.; SMITHLINE, H.; NGO, L.H.; GREENMAN, R.L. Evaluation of skeletal muscle during calf exercise by 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy in patients on statin medications. **Muscle & Nerve**, v.43, p.76-81, 2011.

ZANINI, G.S. **Efeitos da adição de um programa de exercícios físicos ao tratamento regular de estatinas na função muscular de mulheres usuárias do sistema único de saúde de Bauru/SP**. 2013. Monografia (Graduação em Educação Física) – Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, Bauru.

ANEXOS

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Bauru



O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista – UNESP, em sua 63ª Reunião Ordinária realizada no dia 17 de junho de 2011, no Prédio do STI da Faculdade de Ciências - UNESP, Campus de Bauru, às 09h00, após análise do parecer emitido pelo relator **APROVA** o projeto "Respostas bioquímicas e musculares da adição de um programa de exercícios físicos ao tratamento regular de estatina em mulheres dislipidêmicas", Processo nº **5252/46/01/11**, sob responsabilidade do Professor Doutor Henrique Luiz Monteiro.

Bauru (SP), 17 de junho de 2011

PROF. DR. ARI FERNANDO MAIA
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Av. Engº Luiz Edmundo Carrijo Coube, 14-01 - Vargem Limpa - Bauru-SP - CEP: 17.033-360
Fone: (14) 3103-6187 - e-mail: celarfi@fc.unesp.br

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PESQUISA: Respostas bioquímicas e musculares da adição de um programa de exercícios físicos ao tratamento regular de estatina em mulheres dislipidêmicas

RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro / **PESQUISADORA:** Mariana Rotta Bonfim

As informações contidas neste documento, fornecidas por HENRIQUE LUIZ MONTEIRO e MARIANA ROTA BONFIM, têm por objetivo permitir o pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que a voluntária será submetida, visando à autorização de sua participação na pesquisa por meio de acordo escrito.

1) **Natureza da pesquisa:** Esta pesquisa tem como finalidade verificar os efeitos da realização de um programa de exercícios físicos simultaneamente ao tratamento regular de estatinas no perfil lipídico, composição corporal e função muscular de mulheres dislipidêmicas.

2) **Participantes da pesquisa:** Poderão fazer parte desta pesquisa mulheres menopausadas, na faixa etária de 50 a 75 anos, dislipidêmicas, e em tratamento regular com estatinas.

3) **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo você deverá estar ciente de que poderá fazer parte do grupo com exercício ou do grupo que permanecerá sem exercício, pois essa distribuição será feita por sorteio. Em ambos os casos, você deverá permitir a aplicação de questionários com perguntas referentes ao nível de atividade física habitual, hábitos alimentares e ocorrência de dor muscular, além da realização de três momentos de avaliações da composição corporal, de testes de capacidade funcional e de análises sanguíneas. Para esta pesquisa será também necessária a coleta de duas biópsias do músculo do braço (deltoide), com intervalo mínimo de 20 semanas entre elas, as quais serão realizadas no Hospital Estadual de Bauru seguindo-se os procedimentos adequados, sem riscos. No caso do grupo com exercício, além das avaliações você deverá se engajar em um programa de exercícios físicos que será desenvolvido por profissionais e estagiários da Educação Física, e que terá por objetivo a promoção e manutenção da saúde cardíaca e muscular. Você tem toda a liberdade de recusar ou permitir a sua participação, sem qualquer prejuízo; sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do responsável pelo projeto, da pesquisadora e da responsável pelo comitê de ética da Unesp de Bauru.

4) **Sobre as coletas:** As perguntas dos questionários serão realizadas pela pesquisadora e respondidas pela própria voluntária; a composição corporal e a os testes de capacidade funcional serão realizadas por profissionais habilitados, e aplicados nas dependências do Departamento de Educação Física da UNESP de Bauru; as coletas de sangue e as biópsias musculares serão realizadas por médicos especialistas no Hospital Estadual de Bauru.

5) **Riscos e desconforto:** Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Brasília – DF. Apesar dos riscos envolvidos na pesquisa serem mínimos, a realização do programa de exercício físico poderá acarretar na ocorrência de desconfortos musculares, os quais poderão ser aliviados pela cessação temporária do exercício; além disso, o procedimento de biópsia muscular naturalmente acarreta em leve dor no local de sua realização, sintomas estes que desaparecem cerca de 48 a 72 horas após a coleta.

6) **Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os seus dados serão identificados com um código, e não com o seu nome, sendo que apenas os membros da pesquisa terão conhecimentos dos dados, assegurando-lhe, portanto, sua privacidade.

7) **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa você terá acesso a informações relacionadas ao seu estado de saúde, sem nenhum custo; além disso, os participantes do grupo com exercício poderão usufruir de melhoras no estado geral de saúde. Adicionalmente, espera-se que os resultados obtidos ampliem o conhecimento sobre os efeitos musculares da prática de exercício físico associada ao uso de medicamentos redutores de colesterol, contribuindo assim com o delineamento de estratégias para o tratamento das dislipidemias, acarretando em melhora da qualidade de vida de seus portadores.

8) **Pagamento:** Você não terá nenhum tipo de despesa ao autorizar sua participação nesta pesquisa, bem como nada será pago pela sua participação.

9) **Liberdade de recusar ou retirar o consentimento:** Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem penalizações.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir a sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

Eu, _____, R.G. _____, após leitura e compreensão destas informações, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Bauru, _____ de _____ de _____.

Assinatura da participante

Pesquisadora: Mariana Rotta Bonfim

Orientador: Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro

CONTATOS: Pesquisadora - Mariana Rotta Bonfim; Orientador Responsável - Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro – Telefone: (14) 3103 7608; Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências, Unesp/Bauru – Telefone: (14) 3103 6449 (Sra. Célia Regina Ferrari).

ANEXO C – Ficha de Anamnese

I- IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____ SEXO: ()M ()F
 N° PRONTUÁRIO: _____ UBS: _____
 ENDEREÇO: _____
 TEL. RES.: (____) _____ CELULAR: (____) _____
 DATA NASCIMENTO: ____/____/____ OCUPAÇÃO: _____
 ESTADO CIVIL: ()S ()C ()D ()V ETNIA: ()Branco ()Negro ()Amarelo ()Indígena
 PAS: _____ PAD: _____ PESO: _____ ESTAT: _____ CC: _____

II - NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO

TV cores	Rádio	Banheiro	Autom.	Empr. Mensal	Máqui Lavar	Vídeo DVD	Gelad.	Freezer	Grau Instr.
TOTAL:			(1) 42-46:A1; (2) 35-41: A2; (3) 29-34:B1; (4) 23-28:B2; (5) 18-22:C1; (6) 14-17:C2; (7) 8-13:D; (8) 0-7:E.						

III – ANAMNESE DE SAÚDE

CIRURGIA	()Sim ()Não
Qual:	Tempo:
Qual:	Tempo:
INTERNAÇÃO RECENTE	()Sim ()Não
Motivo:	Tempo:
DOENÇAS ATUAIS	()Sim ()Não
Quais:	
MENOPAUSA	()Sim ()Não
USO DE MEDICAMENTOS	()Sim ()Não
Qual:	Dose:
Qual:	Dose:
Qual:	Dose:

IV - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Infarto	AVC	Doença Renal	Doença Hepática	Limit. Ortop.	Limit. Muscul.	Hipotir.	DM	IR
Fibrato	Ciclosporina	Antifúngicos	Antib. Macrolíd	Vera-pamil	Inib.HIV Protease	Nefazodona	Amiodarona	

ANEXO D – Questionário de Dor Muscular com Estatinas

NOME: _____

DATA: ____/____/____ UBS: _____

Por favor, responda às questões abaixo colocando um “x” dentro do parêntese apropriado (um “x” para cada questão), ou escrevendo a informação nas linhas quando solicitada.

1. Qual medicamento para colesterol você toma atualmente? _____

1.2. Qual a dose? _____

1.3. Há quanto faz uso desse medicamento?: _____

2. Já utilizou outro medicamento para colesterol? () Sim () Não

2.1. Qual? _____

2.2. Qual a dose? _____

2.3. Por quanto tempo fez uso? _____

2.4. Por que o medicamento foi modificado? _____

3. Descreva os outros medicamentos que está fazendo uso atualmente: _____

4. Você se exercita em uma frequência semanal regular? (incluindo caminhada, corrida leve e jardinagem)? () Sim () Não

5. Você recentemente fez exame para verificar os níveis de creatina quinase (CK)?

() Sim () Não Resultado: _____

6. Atualmente você tem sofrido de dor muscular ou nos tendões? () Sim () Não (Se não, vá para a questão 7)

6.1. Você relaciona essa dor ao uso do medicamento? () Sim () Não

7. Alguma vez o médico suspendeu o uso do medicamento de colesterol por conta da sua dor muscular? () Sim () Não (Se não, vá para a questão 15)

7.1. Após suspensão do medicamento sua dor desapareceu:

() Completamente () Parcialmente () Não desapareceu

Em quanto tempo? _____

7.2. O médico tentou um medicamento de colesterol diferente? () Sim () Não (Se não, vá para a questão 8)

7.3. Sua dor desapareceu? () Sim () Não

8. Você descreveria sua dor como:

() Permanente (o tempo todo) () Intermitente (por horas ou minutos)

9. Sua dor é/era iniciada ou aumentada por:

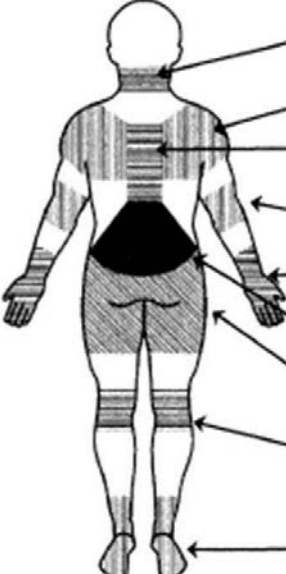
() Exercício Físico () Repouso () Frio () Ficar deitada () Jejum () N.D.A.

10. Você quantificaria o desconforto ocasionado pela dor muscular como:

() Mínimo () Leve () Moderado () Intenso (confinamento na cama ou parar de trabalhar)

11. Você classificaria essa dor como: () Difusa () Localizada

12. No caso da dor ser localizada, favor indicar o local no desenho (colocar um “x” no quadrado apropriado):



LOCAL	SIM	NÃO
PESCOÇO		
OMBROS		
PARTE SUPERIOR DAS COSTAS		
COTOVELOS		
PUNHOS/MÃOS		
PARTE INFERIOR DAS COSTAS		
QUADRIL/COXAS		
JOELHOS		
TORNOZELOS/PÉS		

13. Você utilizou analgésico para aliviar a dor? () Sim () Não

14. Você descreveria seu desconforto como:

() Cãimbras () Rigidez () Peso () Fraqueza Muscular () Redução da força durante atividade física () Tendinite

14. Os sintomas musculares começaram após quanto tempo de uso do medicamento? (Somente uma resposta):

() 1 – 2 dias () < 1 mês () 1 – 3 meses () 3 – 12 meses () > 12 meses

15. Alguém da sua família já se queixou de desconfortos musculares associados ao uso de medicamentos para colesterol? () Sim () Não

ANEXO E - Termo de Esclarecimento de Biópsia Muscular

PESQUISA: *Respostas bioquímicas e musculares da adição de um programa de exercícios físicos ao tratamento regular de estatina em mulheres dislipidêmicas*

RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro / **PESQUISADORA:** Mariana Rotta Bonfim

1. O QUE É UMA BIÓPSIA MUSCULAR?

Biópsia muscular é um procedimento médico usado para detectar se as fibras musculares são normais, aumentadas ou diminuídas, ou se sua distribuição é normal. Na pesquisa científica, geralmente a biópsia muscular é utilizada para identificar as alterações musculares ocasionadas por diversas intervenções como, por exemplo, pelo uso de determinados medicamentos ou pela prática de exercício físico.

2. COMO É FEITA A BIÓPSIA DE MÚSCULO?

O procedimento se inicia com a aplicação de uma anestesia no local onde será realizada a biópsia, seguida de um pequeno corte com bisturi de, aproximadamente, um centímetro. Após alcançar a musculatura, são retirados cinco pequenos fragmentos do músculo deltóide, localizado na porção lateral do braço cerca de quatro centímetros abaixo do ombro e, posteriormente, fecha-se o corte com cerca de dois pontos.

Para esse procedimento, não é necessário o jejum prolongado. Portanto, alimente-se normalmente com refeições leves e mantenha suas medicações. Se tiver problemas de coagulação ou fizer uso de medicações como AAS, varfarina ou heparina, avise o médico no dia do procedimento.

3. O QUE EU SENTIREI?

Inicialmente é realizada uma anestesia local, sentida como uma queimação. Após a anestesia, há uma sensação de “pressão local” para a realização do corte, seguida de um eventual desconforto durante a retirada dos fragmentos musculares, os quais poderão ser sentidos como físgadas ou pequenas câimbras. Após este procedimento, pode ser sentida uma dor muscular ou desconforto no local da biópsia, geralmente leve e de duração de dois a três dias, sendo permitido o uso de analgésico para alívio da dor.

4. QUAIS SÃO OS RISCOS DA BIÓPSIA MUSCULAR?

O procedimento da biópsia muscular envolve riscos mínimos, os quais estão mais relacionados ao sangramento local de pequena intensidade, vermelhidão nos dois primeiros dias ou possível infecção dos pontos, manifestada como secreção e vermelhidão que aumenta após o terceiro dia. Além disso, a cicatrização dos pontos pode acarretar em uma pequena marca no local do procedimento, muito parecida com as antigas marcas de vacina ou pequenas cirurgias.

5. CUIDADOS APÓS A BIÓPSIA

I. Procurar manter o curativo da incisão cirúrgica seco por, pelo menos, 24 horas (1 dia). Caso esteja úmido por sangramento local (que pode ocorrer devido ao procedimento), o curativo pode ser retirado, lavado e coberto com uma tira de esparadrapo micropore. Evitar molhar após o banho.

II. Após 1 dia do procedimento, o curativo pode ser retirado e lavado com água (banho ou torneira) e sabão neutro. Não aplicar qualquer tipo de pomada ou creme até a retirada dos pontos, pois isto pode prejudicar a cicatrização local. Para cobrir o local, utilize apenas o esparadrapo micropore e evite tomar sol no local durante 15 dias (evitar manchas).

III. A dor local é esperada, e melhora com o passar dos dias, sem qualquer sequela. Para isso, caso necessite de receita médica para a medicação, solicite após o término do procedimento. Podem ser utilizadas medicações como a dipirona (caso não tenha alergia) ou paracetamol. Evite uso de anti-inflamatórios, como diclofenaco ou cetoprofeno. A nimesulida pode ser utilizada, porém apenas nos primeiros 3 dias após o procedimento. Normalmente, o uso de compressa de gelo nas primeiras 24 horas após o procedimento reduz algum inchaço ou dor local.

IV. Após 7 dias de realizado o procedimento, os pontos podem ser retirados na unidade básica de saúde, se a cicatriz estiver seca e sem sinais de vermelhidão importante ou vazamento de líquido local. Caso isto ocorra, entre em contato com o Hospital Estadual Bauru para orientações (Telefone: 14-31037777 - falar no centro cirúrgico ambulatorial).

V. A cicatrização local adequada depende dos cuidados explicados acima, porém a formação de quelóides não pode ser prevista com antecedência. Caso tenha este antecedente, avise o responsável pela entrevista.

ANEXO F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Realização de Biópsia Muscular

PESQUISA: Respostas bioquímicas e musculares da adição de um programa de exercícios físicos ao tratamento regular de estatina em mulheres dislipidêmicas

RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro / **PESQUISADORA:** Mariana Rotta Bonfim

Eu, _____, declaro que recebi as informações referentes ao procedimento de biópsia muscular, as indicações e contra-indicações, os riscos e cuidados após o exame.

Assim:

() *consinto com o presente TERMO DE CONSENTIMENTO PÓSINFORMADO, de forma livre e espontânea, autorizando ao médico responsável a realização do procedimento supracitado e para que produza os devidos efeitos legais.*

() *Não consinto com o presente TERMO DE CONSENTIMENTO PÓSINFORMADO, não autorizando a realização do procedimento, tomando a decisão por minha livre e espontânea vontade.*

PACIENTE

Bauru, _____ de _____ de _____

Nome completo _____

Nº de Identidade _____ Assinatura _____

TESTEMUNHA

Nome completo _____

Nº de Identidade _____ Assinatura _____

DEVE SER PREENCHIDO PELO MÉDICO

Confirmo que expliquei detalhadamente para o paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(eis), o propósito, os riscos e os benefícios para o procedimento acima descrito.

Bauru, _____ de _____ de _____

Nome legível _____

Assinatura _____ CREMESP _____