


Manejo de dores musculares relacionadas a estatinas: Estratégias clínicas em pacientes de alto risco cardiovascular

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.005-011>

Erika Mourão Alves Silva

E-mail: erika_mourao77@hotmail.com

Denis Kleber Holanda Guerra

E-mail: dennys_guerr@hotmail.com

Marine Praciano Costa

E-mail: marinepracianoc@gmail.com

Flávio Gifoni Siebra de Holanda

E-mail: flaviogifoni1@gmail.com

José Walter Lima Prado

E-mail: jwalter.prado@hotmail.com

João Victor Maia Piauilino

E-mail: Maiapiauilino19@outlook.com

Marcos Paulo Costa Vilela

E-mail: marcosvilelamed@gmail.com

Francisco do Nascimento Moura Neto

E-mail: frmouraneto2809@gmail.com

Isabelle Oliveira Maceda

E-mail: isabelleoliveira193@hotmail.com

Pedro Henrique Pinheiro Dantas

E-mail: Pedropdantas3004@gmail.com

Jady Braga Fernandes

E-mail: jadybragaf@gmail.com

Vinícius de Medeiros Moreira

E-mail: vniciusmoreira@icloud.com

Marcio Alberto Pinto Nunes Júnior

E-mail: Marcioalbertojr@hotmail.com

Ianne Lima Xavier de Almeida

E-mail: iannelimaxa@hotmail.com

Alesson Miranda Farias

E-mail: alessonfisio@gmail.com

Matheus Custódio Vieira

E-mail: Bragamatheus.braga1999@hotmail.com

Larissa de Queiroz Gomes

E-mail: larissagomesq1223@gmail.com

Sâmia Quirino Da Silva

E-mail: Samiaquirino2000@gmail.com

João Victor Marinho Pereira

E-mail: joaovictormarinhop@outlook.com

Larissa Gonçalves Barbosa

E-mail: lahbarbosa45@gmail.com

Cristian Rocha Hidalgo

E-mail: cristiano1474@gmail.com

Kauany Sousa Aguiar

E-mail: kauany.aguiar11@outlook.com

Lara Rodrigues Saunders De Castro

E-mail: larasaunders14@gmail.com

Matheus Custódio Vieira Braga

E-mail: matheus.braga1999@hotmail.com

Natália Maria Figueiredo Campos

E-mail: nataliamfc13@gmail.com

Bruna Drebes

E-mail: bruna.drebes@gmail.com

David Sandro Araújo

E-mail: Rodriguesdavid.sandro@hotmail.com

Ana Yasmin Tomás Ananias

E-mail: anayasmintomasananias@gmail.com

Clarissa Oliveira Lopes

E-mail: clarissaolopes@gmail.combeatriz

Maria Beatriz Mendes de Sousa

E-mail: mendesbeatriz114@gmail.com

Akidauanna Sales Bezerra Soares

E-mail: akidauannasalesbezerra-soares@gmail.com

Eduardo Vichnevski Frota

E-mail: Eduardovichnevski@gmail.com



Yarlla Guerra Saldanha

E-mail: yarllaguerras@gmail.com

André Luiz Cardoso Gomes

E-mail: andreicg98@gmail.com

Marilea dos Santos Carvalho

Orientadora e Mestranda em Neurociências pela
AARON UNIVERSITY

E-mail: mary9leya@gmail.com

RESUMO

Este capítulo de livro examina a relação entre uso de estatinas e mialgia induzida por estatinas, enfatizando a importância de estratégias eficazes de manejo. Objetiva identificar os principais sintomas, avaliar fatores de risco, mecanismo de ação e principalmente explorar tratamentos alternativos, incluindo a associação de estatinas com vitamina D. A metodologia envolveu uma revisão de literatura descritiva e qualitativa com foco em bases como Scielo, Google Acadêmico e PubMed, dos anos de 1996 a 2024. Os resultados mostram a necessidade de abordagens personalizadas no tratamento, considerando a variabilidade individual na resposta à medicação. Conclui-se que a compreensão aprofundada e o manejo cuidadoso são cruciais para melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Efeitos adversos das estatinas, Miopatia induzida por estatinas, Manejo da mialgia relacionada à estatina, Interação da vitamina D com estatinas.



1 INTRODUÇÃO

As estatinas são a principal classe de medicamentos usados para reduzir a concentração sérica de colesterol para prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares. (Rosenson et al., 2024). Apesar de serem geralmente bem aceitas, é importante estar ciente dos possíveis efeitos colaterais, como dores musculares ou fraqueza, câimbras e raramente rabdomiólise. A miopatia associada à estatina é um dos efeitos adversos mais comuns observados, e são geralmente reversíveis com a descontinuação ou redução da dose (Iwere, R., et al. 2015).

Segundo Rallidis et al. (2012), a dor muscular, que costuma ser simétrica e afetar os músculos proximais, é a manifestação mais frequente da miopatia relacionada ao uso de estatinas, ocorrendo geralmente sem elevação nos níveis de creatinina quinase (CK). É importante destacar que o mecanismo fisiopatológico por trás dessa condição ainda é desconhecido e considerado multifatorial. Na prática clínica cerca de um terço dos pacientes em uso de estatinas apresenta queixas musculares que podem ser exacerbadas por exercícios físicos (PEBMED, 2018). Ademais, os fatores de risco incluem interações medicamentosas e características do paciente. Nesse contexto, garantir o progresso ininterrupto do tratamento depende muito do gerenciamento eficaz dessas dores.

Este trabalho trata-se de um estudo vital devido ao uso crescente de estatinas e à incidência associada de miopatia, afetando a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes, buscando identificar sintomas específicos, explorar opções de manejo personalizado e investigar o papel potencial da vitamina D na prevenção da miopatia induzida por estatinas, contribuindo para estratégias clínicas mais eficazes e seguras.

2 OBJETIVO GERAL

Identificar estratégias clínicas eficazes no manejo de dores musculares em pacientes tratados com estatinas.

3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos delineados para alcançar esta meta incluem: identificar os principais sintomas de miopatia induzida por estatinas, como dor muscular, fraqueza e câimbras; avaliar os fatores de risco associados à ocorrência de dores musculares em pacientes sob tratamento com estatinas; revisar estratégias de diagnóstico e monitoramento para detecção precoce da miopatia relacionada a esses medicamentos; explorar alternativas terapêuticas para o manejo das dores musculares, incluindo ajuste de dose, troca de estatina ou uso de coadjuvantes; e investigar a relação entre níveis séricos de vitamina D e o desenvolvimento de miopatia induzida por estatinas, avaliando a reposição dessa vitamina como possível intervenção. Esses objetivos específicos servirão como uma base sólida para o estudo e contribuirão significativamente para melhorar o diagnóstico e manejo alternativo da mialgia

relacionada a estatinas, oferecendo novas perspectivas para tratamentos eficazes e personalizados para pacientes.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão literária que buscou abordar resultados encontrados em pesquisas acerca da temática em questão, seja de maneira abrangente, ordenada ou sistemática. Os pontos focais incluem sintomatologia, fatores de risco, métodos de diagnóstico, terapias alternativas e o impacto da vitamina D.

Os critérios de inclusão para esta visão, compreendem investigar especificamente a miopatia induzida por estatinas, técnicas de diagnóstico e monitoramento, intervenções terapêuticas e a correlação entre vitamina D. Quaisquer estudos que não abordem diretamente esses aspectos ou se concentrem em outras complicações ligadas às estatinas serão excluídos.

Para realizar a busca serão utilizadas diversas bases de dados eletrônicas, como Google Scholar, Scielo e PubMed. As palavras-chave escolhidas estarão alinhadas aos objetivos específicos do estudo e incluirão termos como "Efeitos adversos de estatina", "Miopatia induzida por estatina", "Manejo da mialgia relacionada à estatina", "Interação da vitamina D com estatinas" e outros termos pertinentes.

O processo de seleção dos estudos seguirá uma metodologia qualitativa e descritiva. Inicialmente serão identificados os resumos que parecem atender aos critérios de inclusão. Posteriormente, os artigos completos passarão por uma revisão minuciosa para avaliar sua adequação e relevância aos objetivos do estudo. Ao longo do processo de extração de dados, serão coletadas informações relativas à ocorrência de miopatia induzida por estatinas, incluindo sintomas documentados, abordagens diagnósticas e a eficácia de várias estratégias de tratamento.

Ao avaliar a qualidade dos estudos, será considerado cuidadosamente o seu rigor metodológico, significância clínica e atualidade. É importante ressaltar que essa revisão abrangerá apenas artigos publicados de 1996 a 2024, o que pode resultar na exclusão de pesquisas anteriores, mas garante que as informações analisadas são atuais e relevantes. Além disso, a análise será limitada pelos termos e idiomas específicos utilizados nas buscas, levando potencialmente à omissão de estudos pertinentes que não se alinhem com as palavras-chave designadas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Segundo Paschoalino e Toazza (ano), as estatinas, um medicamento inibidor da hidroximetilglutaril (HMG) CoA redutase, provaram ser eficazes na redução do risco de eventos cardiovasculares, como ataques cardíacos e derrames, reduzindo principalmente os níveis de colesterol em pacientes com dislipidemia. Esses medicamentos são recomendados para pacientes com fatores de risco cardiovascular e têm demonstrado eficácia tanto na prevenção primária quanto na secundária

desses eventos. É crucial que os pacientes adiram ao seu regime de tratamento com estatinas para alcançar resultados terapêuticos ideais.

As estatinas disponíveis incluem lovastatina, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina, as quais ocupam uma porção do sítio de ligação do HMG CoA, bloqueando o acesso desse substrato ao sítio ativo da enzima (Istvan ES, et al. 2001) resultando em uma taxa aumentada de ciclagem hepática do receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) (Ness GC et al. 1996). Isso significa que, sob a influência das estatinas, os receptores de LDL no fígado são reutilizados a uma taxa mais elevada, permitindo assim a remoção mais eficiente do LDL, ou "colesterol ruim", do sangue.

Normalmente, as estatinas ao bloquear a HMG CoA redutase, via específica no fígado, que é essencial para a produção de colesterol, também afeta a produção de certas substâncias importantes chamadas geranyl-pirofosfato e farnesil-pirofosfato, que desempenham um papel crucial na regulação de funções vitais nas células musculares. Quando a produção dessas substâncias é reduzida, pode resultar em alterações na função e na comunicação dos músculos, levando assim à ocorrência de dor.

Os sintomas de mialgia e miopatia induzidas por estatinas geralmente se manifestam como fraqueza muscular e/ou dor que afeta simetricamente os músculos proximais. Os pacientes também podem apresentar sensibilidade muscular e limitações funcionais, como dificuldade em realizar tarefas como levantar os braços acima da cabeça, levantar-se da posição sentada ou subir escadas. Esses sintomas são frequentemente descritos pelos pacientes como fadiga ou cansaço. Em alguns casos, o desconforto pode ser assimétrico. Os sintomas adicionais relatados incluem cólicas (incluindo cólicas noturnas), rigidez e dor nos tendões. Vale ressaltar que nem todos os pacientes com esses sintomas apresentarão níveis elevados de creatina quinase (CK) sérica.

Segundo GELATTI (2016), os fatores de risco relacionados à mialgia secundária ao uso de estatinas incluem idade avançada (> 80 anos), sexo feminino, baixo índice de massa corpórea, doença crônica sistêmica, uso de múltiplas drogas, uso de álcool, além de exercício físico extenuante.

Outrossim, a resposta das pessoas às estatinas pode ser influenciada pela sua genética individual, visto que alguns pacientes possuem variações genéticas que as tornam mais propensas a desenvolver dores musculares ao utilizar estatinas. Isso pode estar relacionado à forma como seus organismos absorvem e processam o medicamento.

De acordo com Khan (2022), a avaliação clínica da mialgia associada ao uso de estatinas envolve distinguir os sintomas diretamente atribuíveis ao uso de estatinas de outros sintomas que causam dor muscular. Isto inclui uma revisão detalhada do histórico médico e dos sintomas do paciente, consideração de outras causas potenciais de dor muscular e o uso de medidas objetivas, como os níveis de creatina quinase. Ensaios nos quais os pacientes alternam entre estatinas e placebo, são particularmente úteis para determinar se os sintomas estão realmente relacionados com as estatinas.



Smith CC (2003) afirmou que, apesar do risco aumentado de miopatia associado à terapia com estatinas, o monitoramento rotineiro dos níveis séricos de creatina quinase (CK) não é recomendado com base em um estudo retrospectivo de mais de 1.000 pacientes em práticas de cuidados primários. Não houve valores de CK obviamente anormais, e apenas dois valores de CK moderadamente anormais podem estar relacionados ao uso de estatinas. No entanto, é útil obter CK sérica basal antes de iniciar a terapia com estatinas como referência no início dos sintomas.

De acordo com um estudo de Alonso R (2019), para evitar a descontinuação prematura das estatinas devido a dores musculares em pacientes de alto risco, é fundamental enfatizar os comprovados benefícios cardiovasculares das estatinas nos pacientes. As mudanças no estilo de vida, como a modificação da dieta, o exercício e a cessação do tabagismo, desempenham um papel fundamental na redução dos níveis de colesterol e na melhoria de outros fatores de risco cardiovascular, ajudando assim a reduzi-lo. Várias estratégias baseadas em estatinas foram propostas para controlar os sintomas musculares, como mudar para outra estatina, reduzir a dose (retirada) ou frequência (dosagem intermitente) ou repetir a mesma terapia com estatina. Se a nova abordagem for bem tolerada, a dose pode ser aumentada gradualmente para atingir as metas de LDL-C com pouco ou nenhum desconforto muscular. Para pacientes que não toleram estatinas diárias, a dosagem em dias alternados ou duas vezes por semana é uma opção viável. A rosuvastatina e a atorvastatina têm meia-vida mais longa e, portanto, podem ser usadas em tempo parcial. Para os pacientes que relataram sintomas musculares aos seus médicos, a recomendação mais comum foi mudar para outra estatina.

Se as estatinas não forem bem toleradas, são recomendados agentes redutores de colesterol alternativos, isoladamente ou em combinação com a dose máxima tolerada de estatina, para atingir as metas de LDL-C. A ezetimiba é preferida quando adicionada a doses mais baixas de estatinas ou isoladamente, e pode reduzir o LDL-C em 20%, sendo geralmente bem tolerada.

Se a ezetimiba for insuficiente para atingir as metas de LDL-C, considere adicionar um fibrato. Os fibratos reduzem os níveis de LDL-C em aproximadamente 15%, e seus benefícios cardiovasculares foram demonstrados em uma análise de ensaios clínicos randomizados em pacientes com hipertrigliceridemia. No entanto, devido ao potencial para miopatia, o uso de gemfibrozil com estatinas deve ser evitado. Nesse contexto, fibratos como o fenofibrato são preferidos, pois apresentam menor risco de interações adversas.

Além disso, Hou Q (2022) mostrou que os níveis de vitamina D (25OHD) eram significativamente mais baixos em pacientes com miopatia associada a estatinas em comparação com pacientes sem miopatia e pacientes com deficiência de vitamina D e intolerância muscular às estatinas, a suplementação de vitamina D pode aumentar a taxa de tolerância às estatinas para 89%. Tomados à primeira vista, estes resultados sugerem uma associação entre níveis baixos de 25OHD e miopatia induzida por estatinas e evidenciam que a suplementação de vitamina D pode ajudar a melhorar a



intolerância muscular relacionada às estatinas em pacientes com hipovitaminose D. Todavia, estes resultados são mistos e são necessárias mais pesquisas para confirmar esta associação e compreender melhor os mecanismos subjacentes.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo ressalta os fatores de risco para mialgia induzida por estatinas, os quais incluem idade avançada, sexo feminino, baixo índice de massa corporal, e exercício extenuante. Além disso, retrata o manejo alternativo que envolve ajustar a dose de estatinas ou trocá-las por tipos menos propensos a causar mialgia. Outrossim, a administração em dias alternados é uma opção viável. Foi evidenciado que a associação com ezetimiba também se mostrou eficaz, oferecendo uma redução adicional nos níveis de LDL-C com menos efeitos adversos musculares. Ademais, a pesquisa aponta que a suplementação de vitamina D pode ser benéfica para pacientes com deficiência de vitamina D e intolerância muscular a estatinas. Futuras pesquisas devem explorar estratégias mais individualizadas para o manejo de mialgia induzida por estatinas, considerando variações genéticas e metabólicas dos pacientes. Também é importante investigar em maior profundidade a relação entre a deficiência de vitamina D e a tolerância às estatinas. Nesse sentido, a busca por marcadores preditivos de intolerância às estatinas e o desenvolvimento de novos agentes hipolipemiantes com menor incidência de efeitos colaterais musculares são outros campos promissores. Portanto, essas pesquisas podem levar a um melhor entendimento e manejo da mialgia relacionada às estatinas, ampliando as opções terapêuticas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.



REFERÊNCIAS

Iwere, R., & Hewitt, J. (2015). Miopatia em idosos recebendo terapia com estatinas: uma revisão sistemática e metanálise. *Revista britânica de farmacologia clínica*, 80 3, 363-71 . <https://doi.org/10.1111/bcp.12687>.

Rallidis, L., Fountoulaki, K., & Anastasiou-Nana, M. (2012). Gerenciando o risco subestimado de miopatia associada à estatina.. *Revista Internacional de Cardiologia*, 159 3, 169-76 . <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.048>.

ROSNESON, R. S.; BAKER, S. K.; FREEMAN, M. W.; SWENSON, S. Estatinas: ações, efeitos colaterais e administração. *UpToDate*, 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/statin-muscle-related-adverse-events?search=miopatoa%20e%20estatina&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 20 MAR. 2024

PEBMED. (2018, JAN 29). Estatinas afetam o desempenho muscular esquelético mesmo em pacientes assintomáticos. Disponível em: <https://pebmed.com.br/estatinas-afetam-o-desempenho-muscular-esqueletico-mesmo-em-pacientes-assintomaticos/>

PASCHOALINO, Juliana Bianchini; TOAZZA, Flávia Thaís. Uso de estatina em pacientes com risco cardiovascular: uma revisão de literatura. *Brasil Escola*. Disponível em: <https://monografias.brasilecola.uol.com.br/saude/uso-de-estatina-em-pacientes-com-risco-cardiovascular-uma-revisao-de-literatura.htm>. Acesso em: 20/03/2024.

Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ*. 2008 Nov 6;337:a2286. doi: 10.1136/bmj.a2286. PMID: 18988647.

Jacobson TA, Cheeley MK, Jones PH, La Forge R, Maki KC, López JAG, Xiang P, Bushnell DM, Martin ML, Cohen JD. The STatin Adverse Treatment Experience Survey: Experience of patients reporting side effects of statin therapy. *J Clin Lipidol*. 2019 May-Jun;13(3):415-424. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.011. Epub 2019 May 18. PMID: 31113745.

Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001 May 11;292(5519):1160-4. doi: 10.1126/science.1059344. PMID: 11349148.

Ness GC, Zhao Z, Lopez D. Inhibitors of cholesterol biosynthesis increase hepatic low-density lipoprotein receptor protein degradation. *Arch Biochem Biophys*. 1996 Jan 15;325(2):242-8. doi: 10.1006/abbi.1996.0030. PMID: 8561503.

Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 Dec;19(6):403-14. doi: 10.1007/s10557-005-5686-z. PMID: 16453090.

GELATTI, Gabriela Tassotti; MORI, Natacha Cossetin; HORN, Roberta Cattaneo; OLIVEIRA, Karla Renata de. Estatinas na Prevenção de Doenças Cardiovasculares. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 14, n. 1, p. 286-292, jan./jul. 2016. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5344017>. Acesso em: 20/03/2024.

Khan S U, Kleiman N S. Sintomas musculares relacionados à estatina: é hora de mexer no BMJ 2022? 379 :o2939 DOI:10.1136/bmj.o2939



Smith CC, Bernstein LI, Davis RB, Rind DM, Shmerling RH. Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 24;163(6):688-92. doi: 10.1001/archinte.163.6.688. PMID: 12639201.

Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. *J Atheroscler Thromb*. 2019 Mar 1;26(3):207-215. doi: 10.5551/jat.RV17030. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30662020; PMCID: PMC6402887.

Hou Q, Pang C, Chen Y. Associação entre vitamina D e miopatia relacionada à estatina: uma metanálise. *Sou J Cardiovasc Drogas*. Março de 2022; 22(2):183-193. DOI: 10.1007/s40256-021-00492-8. Epub 2021 23 jul. PMID: 34296397.