

EVENTOS MUSCULARES ADVERSOS EM USUÁRIOS DE SINVASTATINA: UMA REVISÃO FARMACOEPIDEMIOLÓGICA

MUSCULAR ADVERSE EVENTS ON SIMVASTATIN'S USERS: A PHARMACOEPIDEMIOLOGIC REVIEW

MARCOS FRANCISCO PEREIRA LOBRIGATTE^{1*}, VANDERSON MIGUEL DA COSTA², EMANNUEL ORQUIDES PEREIRA LOBRIGATTE³, RAPHAEL RICARDO DE OLIVEIRA⁴, LÍGIA MARQUES VIEIRA⁵, WANDERLISTER DUQUE TAVARES⁶

1. Farmacêutico, Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 2. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 3. Enfermeiro pela Faculdade Ingá; 4. Cirurgião-Dentista, Mestre em Odontologia, Especialista em Prótese Dentária e Médico pela Faculdade Ingá. 5. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 6. Médico pela Faculdade Ingá.

* Av. Goioerê, 1599, apto 501, Centro, Campo Mourão/PR. CEP: 87303-110. marcosfpl@yahoo.com.br

Recebido em 10/07/2015. Aceito para publicação em 22/07/2015

RESUMO

As estatinas, sobretudo a sinvastatina, são medicamentos muito utilizados pela população. Apesar de ser o tratamento de escolha para hipercolesterolemia, as estatinas podem causar eventos adversos (EA); o mais comum e reconhecido é o muscular. Esses EA podem prejudicar a qualidade de vida do usuário e diminuir a adesão ao tratamento. O objetivo do estudo foi analisar os EA da sinvastatina em relação às suas definições encontradas na literatura, aos fatores de risco, à frequência na população e aos marcadores bioquímicos.

PALAVRAS-CHAVE: Estatinas, sinvastatina, miopatia, evento adverso a medicamento, atenção primária em saúde.

ABSTRACT

Statins, particularly simvastatin, are drugs widely used by the population. Despite being the first choice treatment for hypercholesterolemia, statins can cause adverse events (AE); the most common and recognized is the muscular. These EA can impair quality of life and decrease the user's adherence to treatment. The aim of the study was to analyze the EA of simvastatin regarding to their definitions in the literature, risk factors, frequency in the population and biochemical markers.

KEYWORDS: Statins, simvastatin, myopathy, adverse drug event, primary health care.

1. INTRODUÇÃO

O uso de estatinas e a probabilidade de ser utilizadas em altas doses pela população têm aumentado anualmente^{1,2-5}. Nos EUA, em 2010, a sinvastatina foi o segundo medicamento mais prescrito, com 94,1 milhões de prescrições e os reguladores lipídicos foram a classe terapêutica mais prescrita⁶. Apesar de ser o tratamento de primeira escolha para hipercolesterolemia⁷, fornecendo benefícios clínicos na prevenção primária e secundária para eventos cardiovasculares e formando a base da terapia para a aterosclerose, as estatinas podem causar importantes eventos adversos (EA)^{8,9}.

Com a retirada da cerivastatina (agosto de 2001) do mercado mundial, como resultado de uma elevada taxa de rabdomiólise fatal e com mudanças na prática clínica para os padrões de controle do colesterol, as preocupações sobre a segurança das estatinas têm aumentado^{10,11}.

Os EA mais comuns e reconhecidas com as estatinas são: musculares e hepáticos¹². Os EA musculares podem se apresentar desde uma elevação assintomática da creatinoquinase (CK), queixas musculares leves (dor, câimbra, fraqueza muscular) até rabdomiólise com falha renal e risco de morte. Os EA hepáticos se apresentam com níveis elevados das transaminases, porém sem evidência de hepatotoxicidade^{13,14}.

As queixas musculares leves e moderadas podem afetar a qualidade de vida dos pacientes e a adesão ao

tratamento, sendo um problema significativo para os usuários de sinvastatina, ao deixar de fazer uso de um medicamento protetor do sistema cardiocirculatório¹⁵.

Além das queixas musculares relacionadas às estatinas, um amplo espectro de doenças podem levar a tais queixas: doenças metabólicas, infecciosas, psiquiátricas, endócrinas, neurológicas, neoplásicas e osteocondro-musculares¹⁶. No entanto, o reumatismo é o responsável pela maioria das queixas musculoesqueléticas¹⁷. A incidência e a prevalência das queixas podem variar em razão de fatores psicossociais, ocupacionais, idade, estilo de vida, gênero, etnia e aspectos regionais¹⁸.

A epidemiologia da miopatia associada à estatina é pouco descrita e geralmente direcionada a rabdomiólise¹⁵.

Como os fatores de risco, a apresentação e o impacto dos EA musculares leves e moderados devidos às estatinas, são pouco conhecidos¹⁹, o objetivo desse estudo foi analisar os EA da sinvastatina em relação às suas definições encontradas na literatura, aos fatores de risco, à frequência na população, bem como os marcadores bioquímicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão da literatura por meio de bancos de dados MEDLINE, LILACS e SCIELO. Os critérios de inclusão foram: estudos com humanos, artigos publicados em língua inglesa, espanhola e portuguesa e artigos publicados entre 1990 e 2012.

Para a busca dos artigos utilizou-se a estratégia *Mesh Database* com os seguintes descritores: estatinas, HMG-CoA redutase, sinvastatina, miopatia, evento adverso a medicamento, toxicidade a drogas e atenção primária em saúde, com os respectivos termos na língua inglesa.

3. DESENVOLVIMENTO

Definições

Miopatia: termo geral que se refere a qualquer doença muscular¹⁸. A partir da miopatia pode-se derivar as situações abaixo:

Elevação assintomática da [CK]: elevações na concentração da CK, sem sintomas musculares¹⁸.

Mialgia: se refere às queixas ou sintomas musculares relacionadas à dor, câimbras e sensação de fraqueza, sem alteração da [CK]¹⁸⁻²⁰.

Miosite: se refere aos sintomas musculares com elevações na [CK]¹⁸. Duas categorias de miosite são propostas¹¹: a) miosite leve, com elevações da [CK] entre 1 a 3 vezes o limite superior de normalidade

(LSN); b) miosite grave, com elevações na CK entre 3 a 10 vezes o LSN.

Rabdomiólise: se refere aos sintomas musculares com marcante elevação na CK, normalmente acima de 10 vezes o LSN e com elevação na creatinina (geralmente com urina marrom e mioglobina urinária)¹⁸.

Fatores de risco

O risco para os EA das estatinas se eleva quando há aumento na concentração sanguínea da droga, favorecido pelas alterações no metabolismo e no volume de distribuição da droga no organismo. No entanto, destaca-se que os fatores de risco são pouco entendidos¹⁷.

O risco de miopatia associada à estatina pode ser minimizado através da identificação dos pacientes vulneráveis e/ou das condições predisponentes para os EA²¹.

São fatores de risco relacionados ao paciente^{18,22-24}:

- Gênero feminino;
- Idade avançada (especialmente > 80 anos);
- Polimedicação (≥ 5 medicamentos);
- Altas doses de estatinas (para a sinvastatina, 80mg);
- Insuficiência renal e hepática;
- Hipotireoidismo;
- Diabetes *mellitus*;
- Consumo abusivo de álcool;
- Baixo índice de massa corpórea ($IMC \leq 18,5$);
- Cirurgia com alta demanda metabólica;
- Exercício físico extenuante.

São fatores de risco predisponentes às interações com estatinas^{7,25,26}:

- Administração concomitante de inibidores do citocromo P (CYP) 450: antibióticos macrolídeos (azitromicina, claritromicina, eritromicina), ciclosporina, antifúngicos (fluconazol, itraconazol, cetoconazol, nafazodona), antivirais - inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), amiodarona, antagonistas do cálcio (diltiazem, verapamil, anlodipino) e varfarina;
- Administração concomitante de inibidores da glicuronidação, como os fibratos;
- Administração concomitante de ácido nicotínico.

A toxicidade das estatinas é dose-dependente. Drogas que aumentam a sua concentração sanguínea aumentam também o risco de danos musculares²⁷.

Estudos mostram que o risco de miopatia com sinvastatina é aumentado com o uso de algumas drogas que inibem sua via de metabolização, o citocromo P450 (CYP), isoforma CYP 3A4. Além das drogas inibidoras do CYP 3A4, existem outras que

agem com diferentes mecanismos de interação e que também podem aumentar o risco de miopatia com sinvastatina: fibratos e niacina^{7,27,28}.

Estimativas de frequência de eventos adversos

Quase todas as estimativas mostraram que as taxas de miopatia são baseadas em EA notificados em ensaios clínicos que avaliaram a eficácia de estatinas para redução do risco cardiovascular¹¹. A maioria dos ensaios clínicos não foram desenhados, especificamente, para avaliar ou detectar queixas musculares, nem elevações na CK <10X o LSN. As dores e fraquezas musculares estão entre os EA mais comuns descritos pelos usuários de estatinas. É instigante e curioso o não estabelecimento de algum inquérito validado ou instrumento de diagnóstico padronizado para avaliar a mialgia e a fraqueza muscular nos ensaios clínicos^{29,30}.

Outra dificuldade é que há falta de definições padronizadas para os EA musculares³¹.

A taxa de ocorrência de sintomas musculares é provável que esteja subestimada em ensaios clínicos devido à exclusão de pacientes com maiores probabilidades para o desenvolvimento de tais sintomas (pacientes mais velhos, com mais comorbidades, com história de sintomas musculares ou elevações na CK) e a omissão de sintomas leves em entrevistas com pacientes e nos relatórios de EA de ensaios clínicos^{15,32}. Devido aos rigorosos critérios de inclusão/ exclusão utilizados em ensaios clínicos, as taxas de miopatia resultantes não podem ser generalizados para a prática clínica baseada na comunidade^{30,33}.

Dados de estudos de revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, ensaios observacionais e pós-marketing indicam que a mialgia associada à estatina afeta aproximadamente 5,0% dos pacientes, com taxas semelhantes ao grupo placebo²⁰. Com relação a este dado, baixa prevalência de miopatia descritas nos ensaios clínicos, alguns pesquisadores têm expressado preocupação de que a verdadeira prevalência de miopatia associada à estatina pode ser subestimada³³.

Na atenção primária, sintomas musculares leves podem ser frequentemente subestimados porque pode haver descuido médico e os pacientes não reportarem tais sintomas³⁴.

A frequência de queixas musculares descritas em outros tipos de estudos parece ser maior que nos ensaios clínicos, com uma frequência de 5% a 10% em pacientes ambulatoriais, proporcionando um reflexo mais adequado da tolerabilidade das estatinas na prática clínica que nos ensaios clínicos. Para altas doses de estatinas, essa frequência pode chegar a 20%^{15,19,10,11}.

Taxas mais altas de queixas musculares na prática clínica refletem a tendência de excluir dos ensaios clínicos randomizados, os pacientes intolerantes às estatinas e com fatores de riscos para toxicidade

muscular (idosos, polimedicados, comprometidos renais e hepáticos)^{23,35}.

Um estudo transversal nas unidades de cuidados primários na Alemanha, envolvendo em torno de mil pacientes (população não selecionada), identificou que o uso de estatina estava associado a um risco de 1,5 vezes para queixas musculares em comparação com a população não usuária³⁶.

Especificamente para sinvastatina na prática clínica, o estudo PRIMO 15 mostra que 18,2% dos 1027 pacientes avaliados, apresentaram sintomas musculares. No entanto, a dose de sinvastatina utilizada neste estudo era de 40mg e 80mg, excluindo a de 20mg.

Revisão sistemática de estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados estimam uma taxa dos casos de rabdomiólise de 3 a cada 100.000 pessoas/ ano durante o tratamento com estatinas³⁷.

Uma compilação de ensaios clínicos randomizados revelou, para 83.858 pacientes que receberam estatina ou placebo: 49 casos de miosite e 7 casos de rabdomiólise nos grupo das estatinas, comparados com 44 casos de miosite e 5 casos de rabdomiólise no grupo placebo, não havendo diferença entre os grupos³³.

Estudos mostram que a taxa de rabdomiólise entre atorvastatina, pravastatina e sinvastatina (média de incidência de 4,4 por 100.000 pessoas/ ano de tratamento) foi similar³⁸. No entanto, a rabdomiólise clinicamente importante devido às estatinas é ainda mais rara, com uma incidência fatal de 0,15 mortes para 1 milhão de prescrições³⁹.

Marcadores bioquímicos – Creatinquinase (CK) e alaninoaminotransferase (ALT):

As questões sobre a segurança das estatinas são dirigidas, principalmente, para os efeitos sobre o sistema músculo-esquelético e fígado⁴⁰.

CK e ALT são, respectivamente, marcadores bioquímicos para se determinar danos músculo-esquelético e hepático. Em algumas situações estes marcadores podem ser úteis na determinação e acompanhamento de EA musculares e hepáticas provocadas pelas estatinas. Desde que as estatinas foram introduzidas na prática clínica, a determinação destes marcadores têm sido parte dos protocolos clínicos que regem o uso das estatinas⁴¹.

Estudos controlados de terapia com estatina determinam que os achados laboratoriais anormais sejam clinicamente significativos para ALT, quando o valor for maior que 3 vezes o limite superior de normalidade (LSN). Para CK o valor deve ser maior que 10 vezes o LSN, associado a dores musculares ou fraqueza^{42,43}.

Elevações na CK e ALT ocorrem mais frequentemente com altas doses em relação a baixas doses de estatinas^{44,45}.

Estudo de meta-análise mostrou que a elevação da CK não foi mais frequente e não representou significância estatística quando comparados os pacientes tratados com estatinas (doses moderadas) com o grupo placebo³².

Alguns pacientes apresentam elevação na CK sem sintomas musculares e alguns pacientes apresentaram CK normal com mialgia. Ambas as situações representam lesão muscular, mas a experiência clínica não demonstrou que somente elevações na CK esteja associada à sequelas adversas a longo prazo^{28,46,47}.

Estudos apontam que é desnecessário na prática clínica (com a finalidade de atualizar periodicamente o histórico do paciente assintomático que faz uso de estatina) medir os níveis de CK, porque elevações marcantes clinicamente significativas de CK são raras e geralmente estão relacionadas com esforço físico ou com outras causas. No entanto, a determinação basal de CK (antes do início da terapia com estatina) pode ser considerada útil, sobretudo em pacientes de alto risco para o desenvolvimento de miopatia (idosos, drogas que favorecem a miotoxicidade das estatinas, disfunção renal ou hepática). O nível basal de CK pode fornecer informações importantes se os sintomas musculares desenvolverem mais tarde^{2,35,48,49}.

A taxa de CK deve ser obtida em pacientes sintomáticos (dor muscular ou fraqueza) para ajudar a avaliar a gravidade da lesão muscular e facilitar a decisão de se continuar a terapia ou alterar a dose³⁵.

Uma revisão retrospectiva de registros médicos informatizados na atenção primária à saúde mostrou que o risco de elevações na ALT ou CK clinicamente importante e atribuíveis às estatinas, é baixa. Para 645 pacientes nos quais a CK foi medida, menos de 1,0% apresentavam CK entre 501-1000 U/L (2,5-5 X LSN) sem sintomas musculares, e menos de 0,5% dos pacientes com CK > 1000U/L (>5 X LSN). Para 1002 pacientes cuja ALT foi medida, menos de 0,3% mostrou ALT maior que 2 ou 3 X LSN⁴⁹.

Níveis elevados de transaminases hepáticas foram relatados em 0,5% a 2,0% de pacientes tratados com estatinas². Níveis elevados de transaminases não têm sido relacionados com hepatotoxicidade^{13,14} e são reversíveis com redução da dose ou descontinuação da terapia¹⁸. A progressão para insuficiência hepática devido ao tratamento com estatina é extremamente rara, especialmente quando se considera a magnitude de seu uso em todo o mundo. Relatos de casos muito raros de insuficiência hepática ocorreram em pacientes recebendo terapia com estatina, mas é possível que estes casos representem uma reação idiossincrática à estatina^{2,18,45,50}. Não existe evidência de que as estatinas agravam uma doença hepática existentes¹⁸.

As recomendações para o monitoramento de rotina dos níveis das transaminases, antes e após o início da

terapia com estatinas, utilizados para identificar pacientes em risco de desenvolver lesão hepática, são baseadas em protocolos clínicos e informativos de laboratórios de medicamentos^{2,18,51}.

Por outro lado, de acordo com a evidência clínica disponível, o monitoramento de rotina não resulta em benefício e nem favorece a segurança do paciente em uso de estatina^{35,41,49,50}.

Além disso, o monitoramento de rotina não identifica pacientes que possam apresentar uma reação idiossincrática rara, que poderia levar a uma lesão hepática significativa, durante o uso de estatina³⁵.

4. CONCLUSÕES

Pacientes de alto risco para o desenvolvimento de miopatia podem necessitar de um monitoramento mais cuidadoso para ter boa qualidade de vida.

Recomenda-se a determinação basal de CK (antes do início da terapia com estatina). Para isso, é necessário uma relação próxima entre o paciente e a equipe de saúde, a utilização de exames laboratoriais que ajudam a avaliar os EA das estatinas e a utilização de critérios bem definidos para a tomada de decisão sobre a terapia do paciente, que pode ser apoiada em algoritmos disponíveis na literatura.

Estudos epidemiológicos e de intervenção desenvolvidos na atenção primária em saúde, podem propiciar resultados complementares, permitindo identificar possíveis EA, quando focados no tratamento e acompanhamento de pacientes no serviço de saúde.

REFERÊNCIAS

- [1] Vaughan CJ, Gotto AM. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004;110:886-892.
- [2] Jehle AJ. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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*. 2002; 106:3143-3421.
- [3] Baxter C, Jones R, Corr L. Time trend analysis and variations in prescribing lipid lowering drugs in general practice. *BMJ*. 1998; 317:1134-35.
- [4] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HBJr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SCJr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-39.
- [5] Koren MJ, Hunninghake DB, ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management

- clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:1772–1779.
- [6] The Use of Medicines in the United States: review of 2010. IMS Institute for Healthcare Informatics. 2011. Disponível em: http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/IMS%20Institute/Static%20File/IHII_UseOfMed_report.pdf access 2011 July 13.
- [7] Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation.* 2004; 109;III-50-III-57.
- [8] Scott RS, Lintott CJ, Wilson MJ. Simvastatin and side effects. *New Zealand Medical Journal* 1991; 104:493–5.
- [9] Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra Y, Chik G, Christ ER, Crook MA. Atorvastatin compared with simvastatin-based therapies in the management of severe familial hyperlipidaemias. *Qjm.* 1999; 92:387–94.
- [10] Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipidlowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17(5–6):459–65.
- [11] Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther.* 2007; 29(8):1761-1770.
- [12] Jacobson TA. The safety of aggressive statin therapy: how much can low-density lipoprotein cholesterol be lowered? *Mayo Clin Proc* 2006 ;81(9):1225-31.
- [13] Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005; 329:62-5.
- [14] Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126:1287-92.
- [15] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19(6):403–14.
- [16] Corsini A. Statin-related muscle complaints: an underestimated risk. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2005; 19:379–81.
- [17] Grundy SM. Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med* 2002; 137(7):617–618.
- [18] Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation.* 2002; 106(8):1024-28.
- [19] de Sauvage Nolting PR, Buirma RJ, Hutten BA, Kastelein JJ. Two-year efficacy and safety of simvastatin 80 mg in familial hypercholesterolemia (the Examination of Proband and Relatives in Statin Studies with Familial Hypercholesterolemia [ExPRESS FH]). *Am J Cardiol.* 2002; 90(2):181–4.
- [20] Jacobson TA. Toward “pain-free” statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(6):687-700.
- [21] Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol.* 2012; 159(3):169-176.
- [22] Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001; 35:908-17.
- [23] Jacobson TA. Overcoming ‘ageism’ bias in the treatment of hypercholesterolaemia: a review of safety issues with statins in the elderly. *Drug Saf.* 2006; 29(5):421-48.
- [24] Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep.* 2007; 9(5):389–96.
- [25] Botorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol.* 2006; 97(8A):27C–31C.
- [26] Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80:565–81.
- [27] Corsini A, Bellosta S, Baetta R, *et al.* New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999; 84:413–428.
- [28] Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol.* 2006; 97[suppl]:69C–76C.
- [29] Bays H. Statin safety: An overview and assessment of the data – 2005. *Am J Cardiol.* 2006; 97(8A):6C-26C.
- [30] Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med.* 2004; 116:408-16.
- [31] Jacobson TA. Statin safety: lessons from New Drug Applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006; 97[suppl]:44C–51C.
- [32] Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114:2788-97.
- [33] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2002; 289:1681-90.
- [34] Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA. Muscular side effects of statins. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 40(2):163–71.
- [35] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006; 97(suppl 8A):89C-94C.
- [36] Mosshammer D, Lorenz G, Meznaric S, Schwarz J, Mucic R, Mörike K. Statin use and its association with musculoskeletal symptoms - a cross-sectional study in primary care settings. *Family Practice* 2009; 26:88–95.
- [37] Law MR, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(suppl 8A):52C–60C.
- [38] Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004; 292:2585–90.
- [39] Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2002;

- 346:539-540.
- [40] Jacobson TA. The safety of aggressive statin therapy: how much can low-density lipoprotein cholesterol be lowered? *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(9):1225-31.
- [41] Sniderman AD. Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring with statin use? *Am J Cardiol.* 2004; 94(9A):30F-34F.
- [42] Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med.* 1998; 158(6):577-84.
- [43] Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne CA, Franklin FA, Grillo RB, Higgins J, Langendorfer A, Nash DT, Pool JL. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: two-year efficacy and safety follow-up. *Am J Cardiol.* 1994; 74:667-673.
- [44] Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, Gandhi P. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther.* 2007; 29:253-60.
- [45] Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Does more aggressive statin therapy increase muscle and liver risk? 55th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology. 2006.
- [46] Arora R, Liebo M, Maldonado F. Statin-Induced Myopathy: The Two Faces of Janus. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006; 11(2):105-12.
- [47] Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD, England JD. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002; 137:581-85.
- [48] Oskarsson B. Myopathy: five new things. *Neurology.* 2011; 76(7 Suppl 2):S14-9.
- [49] Smith CC, Bernstein LI, Davis RB, Rind DM, Shmerling RH. Screening for statin-related toxicity the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. *Arch Intern Med.* 2003; 163(6):688-92.
- [50] Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. *Am J Cardiol.* 2006; 97(8A):77C-81C.
- [51] Merck Sharp & Dohme Corp. Highlights of prescribing information. 2011. Disponível em: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/zocor/zocor_pi.pdf acesso em 04/08/2012.

The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research) features the letters 'BJSCR' in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are set against a dark, circular background that has a subtle glow and a slight reflection effect below it.