

PARADIGMA DAS GORDURAS SATURADAS E DO COLESTEROL Parte 5: Estatinas e seus Efeitos Colaterais

PARADIGM OF SATURATED AND CHOLESTEROL FATS Part 5: Statins and their Side Effects

LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO^{1*}, RUBISON OLIVO²

1. Médico, Cardiologista e Nutrólogo, Professor e coordenador de curso de pós-graduação lato sensu da Uningá-Centro Universitário Ingá, Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ e *Fellow of the American College of Cardiology* (FACC); **2.** Farmacêutico-Bioquímico (UFSC), Doutor em Ciência de Alimentos (USP), Realizou pesquisas no *Food Science Dpt. of Guelph State University* - Canadá (em 2003) na condição de Professor-Convitado e Professor-Convitado no Curso de Pós-Graduação do Depto. de Ciência dos Alimentos e Nutrição Experimental da USP, São Paulo (Período: 2005 a 2009).

*Rua José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01.423-000. sintoniagrup@uol.com.br

Recebido em 05/10/2020. Aceito para publicação em 09/12/2020

RESUMO

Há pelo menos 60 anos tem se estabelecido equivocadamente que o colesterol sanguíneo alto, associado à ingestão de gordura saturada, é o responsável pelas doenças cardíacas. Por esse motivo, milhões de pessoas em todo o mundo, sob orientação médica, recorrem ao tratamento à base de estatinas. Alinhado às diretrizes de órgãos oficiais, o uso de estatina tem o objetivo de controlar o nível plasmático de colesterol, principalmente da fração *Low Density Lipoprotein* (LDL), visando, supostamente, diminuir a incidência de doenças e mortes cardiovasculares. Porém, dados de várias meta-análises de ensaios randomizados controlados e observacionais realizadas nas últimas décadas não conseguiram demonstrar que a redução da ingestão das gorduras saturadas é de fato benéfica para a diminuição do colesterol. Ademais, não existe correlação estatística e causalidade entre colesterol elevado e doenças cardiovasculares. Além disso, enquanto muitos artigos científicos ressaltam a segurança das estatinas, outros apontam para seus diversos efeitos colaterais, colocando em questão a validação de seu uso. Essa revisão apresenta e discute os potenciais efeitos colaterais das estatinas, assim como outras importantes questões relacionadas a esse procedimento terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Estatinas, gordura saturada, colesterol LDL, doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

For at least 60 years it has been mistakenly established that high blood cholesterol, associated with the intake of saturated fat, is responsible for heart disease. For this reason, millions of people around the world, under medical guidance, resort to statin-based treatment. In line with the guidelines of official agencies, the use of statins aims to control the plasma cholesterol level, mainly of the *Low Density Lipoprotein* (LDL) fraction, supposedly aiming to decrease the incidence of cardiovascular diseases and deaths. However, data from several meta-analyses of randomized controlled and observational trials carried out in recent decades have failed to demonstrate that reducing saturated fat intake is in fact

beneficial for lowering cholesterol. There is also no statistical correlation, let alone causality, between high cholesterol and cardiovascular disease. In addition, while many scientific articles emphasize the safety of statins, others point to their various side effects, calling into question the validation of their use. This review presents and discusses the potential side effects of statins, as well as other important issues related to this therapeutic procedure.

KEYWORDS: Statin, saturated fat, LDL cholesterol, cardiovascular diseases.

1. INTRODUÇÃO

O colesterol e a gordura saturada são considerados os grandes responsáveis pela dislipidemia e, conseqüentemente, pelas doenças cardiovasculares há pelo menos seis décadas^{1,2,3,4}. Apesar de ainda ser preconizada pelos órgãos oficiais⁵ e consolidada na cultura médica e dietética, essa abordagem nunca foi de fato validada⁴. Diversos estudos têm mostrado que nem o colesterol, nem a gordura saturada comprometem a saúde do coração^{4,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}.

Meta-análises de diversos ensaios randomizados controlados e observacionais, realizados por décadas, não conseguiram demonstrar que a redução da ingestão das gorduras saturadas é de fato benéfica para a redução da fração LDL (*Low Density Lipoprotein*) do colesterol plasmático^{4,10,15} e para o sistema cardiovascular, visando diminuir a ocorrência de doenças cardiometabólicas e os índices de mortalidade^{4,13,15,16}. Além disso, não foi encontrada uma correlação estatística entre colesterol elevado e doenças cardiovasculares. São outras as substâncias alimentares responsáveis por esses problemas, causadoras de inflamações crônicas, incluindo as gorduras hidrogenadas do tipo *trans*, os ácidos graxos ômega-6, as gorduras oxidadas^{1,2,3,7} e os carboidratos (açúcares, xaropes e farináceos)^{17,12}.

Contudo, as recomendações dietéticas oficiais ainda orientam o consumo reduzido de gorduras saturadas¹⁶,

assim como o uso medicamentoso de estatinas para a redução do colesterol sérico, com o objetivo de supostamente diminuir os casos de dislipidemia, os índices de mortalidade cardíaca^{10,18} e de derrame⁴. As diretrizes atuais para o colesterol, publicadas em 2018 pela *American Heart Association* (AHA)⁵ em parceria com o *College of Cardiology* (ACC)¹⁹, estabelecem metas para a redução do LDL sanguíneo, sendo de 30% e 50% para os indivíduos com risco moderado e alto, respectivamente^{4,20,21}. Nesse contexto, milhões de pessoas em todo o mundo estão sendo tratadas com estatinas para baixar o colesterol^{4,22}. As estatinas agem diminuindo a fração de colesterol LDL sérico ao inibirem a ação da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), que atua na sequência metabólica hepática para a síntese da molécula de colesterol¹⁸.

No entanto, conforme expressão usada por Hilton-Jones (2018)²³: “As estatinas são amadas por muitos e odiadas por outros tantos. Enquanto os proponentes as defendem como potenciais salva-vidas, os oponentes pregam que os seus principais benefícios são os de encher os bolsos das indústrias farmacêuticas”²³. A questão é que, embora diversos artigos preguem a segurança dessas drogas, dados científicos não convencem a todos sobre sua eficácia²². Muitos pacientes estão suscetíveis a sofrer os sintomas associados a seus efeitos colaterais, principalmente relacionados a miotoxicidade, sendo esse o motivo comum e impactante que mais tem promovido a interrupção do tratamento^{15,18,22,24}. Como o tratamento resulta em um ganho médio de sobrevivência geral praticamente irrelevante, os riscos de sofrer com os efeitos adversos não se justificam, principalmente em pacientes com expectativa de vida limitada ou vulneráveis aos efeitos colaterais. Nesses casos, a suspensão da terapia deve ser sempre considerada²⁵.

A partir dessa realidade, esse artigo de revisão tem como objetivo apresentar um contraponto às orientações oficiais, com base em estudos científicos, e discutir os potenciais efeitos colaterais decorrentes do uso terapêutico das estatinas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para desenvolver o conteúdo proposto e obter o resultado pretendido, foram utilizadas durante o processo de pesquisa bibliográfica as seguintes palavras-chave: “statins”, “low-density lipoprotein LDL cholesterol”, “cardiovascular disease” e “myopathy”. Para tanto, foram consultadas diferentes fontes bibliográficas internacionais, como as plataformas Medline/ PubMed (www.pubmed.com), Google Academic/ Scholar (https://scholar.google.com/), Science Direct (www.sciencedirect.com) e Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/). Também foram pesquisados, com a mesma finalidade, dados científicos, informativos e/ ou opiniões de diversos autores médicos renomados, publicados em livros encontrados no site da Amazon (www.amazon.com),

artigos e matérias disponíveis em sites e outras publicações na rede, bem como no site da *The International Network of Cholesterol Sceptics* (THINCS)²⁶, a Rede Internacional de Céticos do Colesterol (www.thincs.org).

3. DISCUSSÃO

História e desenvolvimento das estatinas

O primeiro fármaco da classe das estatinas, inibidor da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), a enzima limitadora da taxa de síntese de colesterol, foi descoberto pelo pesquisador e bioquímico japonês Akiro Endo, após observar que um composto isolado de sobrenadantes de culturas de *Penicillium citrinum* era capaz de inibir a síntese de colesterol nas células. Denominado “compactina”, esse composto era capaz de reduzir a concentração do colesterol plasmático em diferentes espécies animais e pacientes com hipercolesterolemia. Pouco tempo depois, a lovastatina era isolada de culturas de *Aspergillus terreus*, obtendo sucesso pré-clínico e clínico e aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) em 1987. A compactina, por outro lado, não chegou ao mercado. Produto semissintético obtido pela metilação da lovastatina, a sinvastatina foi lançada em 1988, enquanto a pravastatina, um produto natural, veio a seguir em 1991. Compostos sintéticos, a fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina e pitavastatina tiveram lançamento posterior. Cerivastatina, uma estatina lipofílica com alta biodisponibilidade, produzida pela farmacêutica Bayer AG, foi fortemente associada à relatos de casos fatais de rabdomiólise, uma miopatia grave, e foi retirada do mercado mundial em 2001¹⁸.

Os nomes comerciais das estatinas mais comumente encontradas no mercado norte-americano são: Lescol (fluvastatina), Lipitor (atorvastatina), Crestor (rosuvastatina), Livalo (pitavastatina), Altoprev (lovastatina), Pravachol (pravastatina) e Zocor (sinvastatina)²⁷.

Estatinas e outras drogas correlatas

As estatinas ou drogas hipocolesterolemiantes são substâncias capazes de reduzir a concentração sanguínea de colesterol, correspondendo a uma gama de medicamentos que diminuem a fração do colesterol LDL sérico ao inibirem a ação da enzima HMG-CoA, que atua na cascata metabólica para a síntese do colesterol endógeno no fígado^{18,28,29}. Essa enzima também pode ser encontrada com a denominação de β -hidroxi β -metilglutaril-CoA.

Existem outras classes de drogas que são recomendadas pelas mais recentes diretrizes da *American Heart Association* (AHA) para o controle do colesterol sanguíneo⁵, a exemplo da ezetimiba e dos inibidores da PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9, I-PCSK9)^{4,5}. A ezetimiba inibe a absorção de colesterol no intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1 e inibindo seu transporte intestinal. Essa inibição da

absorção de colesterol, em grande parte do colesterol biliar, leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático e da síntese do receptor de LDL (LDLR), com uma consequente redução (em média de 10% a 25%) do nível plasmático de LDL³⁰. As I-PCSK9 são as mais potentes drogas de redução do LDL sanguíneo⁴. A PCSK9 é uma proteína que promove a degradação de receptores hepáticos de LDL, causando a hipercolesterolemia. Os inibidores dessa proteína consistem em anticorpos que aumentam a disponibilidade dos receptores de LDL presentes nos hepatócitos, promovendo uma maior captação de LDL e a consequente redução de seus níveis séricos e plasmáticos³¹. A diferença entre ambas é que a ezetimiba ocupa os receptores de LDL, enquanto os I-PCSK9 evitam a destruição dessas moléculas. É comum a coadministração desses dois hipocolesterolemiantes com as estatinas, existindo consenso da *European Society of Cardiology*¹⁹ sobre a recomendação da terapia com I-PCSK9 quando os níveis de LDL forem ≥ 130 mg/dL e o paciente já estiver em terapia combinada de estatina com ezetimiba³² para reduzir esses níveis para < 70 mg/dL e, conseqüentemente, o alto risco cardíaco³³. Considera-se alto risco a presença dos seguintes fatores³⁴:

- Idade entre 40 e 75 anos;
- Um ou mais fatores de risco de doença cardiovascular (DCV), ou seja, dislipidemia, diabetes, hipertensão ou tabagismo; e
- Indivíduos com o risco de um evento cardiovascular calculado dentro de 10 anos, como sendo de $\geq 10\%$ ³⁴.

Hipocolesterolemiantes: um grande negócio

Sendo as doenças cardiovasculares comuns na maioria dos países e as drogas indicadas consideradas eficazes, esses medicamentos são supostamente vistos como o meio mais valioso na prevenção e redução dos eventos cardiovasculares primários e secundários. Por esse motivo, as estatinas são os fármacos mais amplamente prescritos no mundo^{22,23,24,28,35,36,37,38}. Lançada no final da década de 1980, as estatinas se tornaram uma classe de medicamentos imensamente lucrativa, sendo o Lipitor, da farmacêutica Pfizer, considerado o remédio mais rentável financeiramente da história da medicina^{14,22}, com faturamento anual de 12 bilhões de dólares³⁹. Além de um lucrativo negócio para a indústria farmacêutica, trata-se também de um dos temas mais pesquisados e publicados cientificamente, gerando, certamente, dispendiosos financiamentos públicos. Conforme Hilton-Jones (2018)²³, em uma simples pesquisa bibliográfica combinando os termos “estatinas e miopatia” (“*statins and myopathy*”) nas plataformas de publicações científicas é possível encontrar mais de 12.000 artigos sobre o assunto, produzidos na última década, o que equivale a aproximadamente uma publicação a cada três dias²³.

Em 2000, a Noruega era o país com maior uso de estatinas da Europa (59 doses diárias por 1.000 hab.),

enquanto a Itália era o país que menos fazia uso do medicamento (15 doses por 1.000 hab.)³⁵. Na Dinamarca, o uso de estatinas em pacientes com mais de 40 anos registrou um aumento de $< 1\%$ em 1995 para 11% em 2010⁴⁰. Semelhante aumento foi observado nos Estados Unidos, onde durante 2011 a 2012, 26% das pessoas com mais de 40 anos tiveram prescrição de um agente redutor de colesterol³⁷. Com 65 milhões de habitantes, o Reino Unido conta com mais de 6 milhões de usuários de estatinas. Caso as diretrizes terapêuticas recentes sejam seguidas, esse número pode ultrapassar os 12 milhões, sendo a maioria dos pacientes indivíduos de meia-idade ou idosos²³.

Na Suécia, a recente generalização e o aumento do uso de estatinas não foram correlacionados com qualquer redução significativa no infarto agudo do miocárdio e mortalidade⁴¹, enquanto na Bélgica uma redução muito modesta nos eventos cardiovasculares foi relatada entre 1999 e 2005, mas principalmente em idosos que não faziam uso de estatinas^{41,42}. Estudos populacionais sugerem que, apesar do uso generalizado de estatinas, não houve declínio concomitante no risco de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular^{10,43,44}.

Estima-se, portanto, que cerca de 25% da população mundial com mais de 65 anos é submetida ao tratamento com estatina para a prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares^{37,38}. Considerando que a expectativa de vida está aumentando na maioria dos países, esse número, provavelmente, continuará a aumentar no futuro⁴⁵. Apesar da expiração de suas patentes, a receita financeira das estatinas deve continuar aumentando, com venda total devendo atingir o valor estimado de 1 trilhão de dólares em 2020^{22,46,47}.

Efetividade das estatinas

Os trilhões de dólares gastos pela população mundial com estatinas para redução do colesterol, na realidade, não apresentam resultados efetivos, pois os índices de mortes cardiovasculares não diminuíam⁴⁸ e as doenças cardíacas se mantêm como a principal causa de morbimortalidade nos diferentes países⁴. Entre 2002 e 2013, o uso de estatinas nos EUA quase dobrou e os níveis de colesterol diminuíram, enquanto as mortes cardiovasculares permaneceram em alta^{49,50}. Dados oficiais coletados até 2017 por Shah *et al.* (2019)⁵¹ mostram que as doenças cardiometabólicas, como a diabetes, hipertensão e acidente vascular cerebral, são as principais causas de morte entre adultos nos EUA. A diminuição da mortalidade por doença cardiovascular diminuiu 0,7% entre 2011 e 2014, mas está longe de alcançar a meta da AHA⁵¹, estipulada em menos 20% até 2020⁵².

Além disso, estudos populacionais confirmam que apesar do uso generalizado de estatinas, não houve declínio concomitante no risco de eventos cardiovasculares ou da mortalidade pela mesma causa^{43,44}. Atualmente, apenas nos EUA, essa causa

corresponde, de acordo com o *Centers For Disease Control and Prevention (CDC)*⁵³, à morte de cerca de 655 mil americanos por doenças cardíacas a cada ano (1 em cada 4 mortes), ou seja, uma morte a cada 36 segundos, entre homens, mulheres e pessoas de todos os grupos étnicos. As doenças cardíacas também custaram aproximadamente 219 bilhões de dólares/ano aos EUA, no período de 2014 a 2015. Isso inclui o custo dos serviços de saúde, medicamentos e perda de produtividade devido à morte⁵³.

De fato, essas drogas não têm contribuído para diminuir a tendência crescente das doenças cardíacas, além de terem muitos efeitos colaterais graves^{10,14}. Existem evidências de que o uso das estatinas pode causar comportamentos não saudáveis, fazendo efeito contrário, ou seja, aumentando até mesmo o risco cardiovascular^{43,44}.

Evidências apresentadas em análise recente de DuBroff *et al.* (2020)⁴ questionam a abordagem atual para prevenção de doenças cardiovasculares por meio da redução do LDL. Diante da falta de clareza, esses autores sugerem a tomada de decisões fundamentadas, incluindo uma discussão sobre a redução do risco e/ou número necessário de pacientes a serem tratados para que um deles se beneficie. Além disso, é necessário revisar os benefícios e os potenciais danos de qualquer intervenção medicamentosa⁴.

Orientações oficiais atuais

Atualmente, cerca de 40 milhões de pessoas em todo o mundo está sendo tratada com estatinas com o objetivo de reduzir os níveis de colesterol^{20,21,54}. As diretrizes de 2018 da *American Heart Association (AHA)*⁵ e da *American College of Cardiology (ACC)*, em parceria o *College of Cardiology (ACC)*, que constam na Tabela 1, visam diminuir o risco de doenças cardiovasculares, estabelecendo metas para a redução do LDL sanguíneo, considerando riscos moderados e elevados em indivíduos com idade entre 40 a 75 anos de idade^{20,21}. Essas diretrizes buscam combater, conforme a *European Society of Cardiology*, as principais entidades clínicas, que são a doença arterial coronariana, o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e a doença arterial periférica¹⁹. A *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*³⁴ recomenda que adultos sem histórico de doença cardiovascular (DCV), ou seja, doença arterial coronariana sintomática ou acidente vascular cerebral isquêmico, usem uma dose entre baixa e moderada de estatina para a prevenção de eventos cardiovasculares e mortalidade, quando todos os critérios a seguir forem atendidos³⁴:

- Idade entre 40 e 75 anos;
- Um ou mais fatores de risco de DCV, ou seja, dislipidemia, diabetes, hipertensão ou tabagismo;
- Indivíduos com o risco de um evento cardiovascular calculado superior a 10% ($\geq 10\%$), dentro de 10 anos³⁴.

Para indivíduos com risco moderado, as diretrizes

da AHA⁵ recomendam a redução do LDL em $\geq 30\%$. Para os com alto risco, o LDL deve ser reduzido em $\geq 50\%$ ⁴. Conforme mencionado anteriormente, essas diretrizes recomendam três classes de drogas para a redução do colesterol^{4,5}:

- Estatinas (inibidores da HMG-CoA);
- Ezetimiba (inibidores da absorção do colesterol);
- I-PCSK9 (inibidores da PCSK9, pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9).

Embora essa abordagem seja apoiada por evidências substanciais, ela nunca foi validada de fato⁴. Para testar sua veracidade, DuBroff *et al.* (2020)⁴ publicaram uma revisão crítica dos resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados para a redução do colesterol, identificando que essas drogas não apresentam resultados e benefícios consistentes. Apesar de os I-PCSK9 serem atualmente as drogas mais potentes para a redução do LDL, por exemplo, não ficou claro que seu benefício clínico seja melhor do que o das estatinas ou da ezetimiba⁴. Segundo a *European Society of Cardiology*, essas diretrizes servem apenas para auxiliar os médicos a tomar decisões na prática diária, sendo a determinação final de cada caso uma responsabilidade unicamente profissional¹⁹.

Tabela 1. Diretrizes medicamentosas de 2018 da *American Heart Association (AHA)* e da *American College of Cardiology (ACC)* para redução do colesterol LDL.

Grupo de Risco considerado: Indivíduos com idade entre 40-75 anos	
Risco Moderado	- Com diabetes e LDL entre 70-189 mg/dL - Sem doença cardiovascular aterosclerótica (DCA) - Com diabetes e LDL entre 70-189 mg/dL e risco de DCA de 10 anos: $\geq 7,5\%$ e $< 20\%$
Risco Alto	- DCA clínica - Indivíduos com LDL ≥ 190 mg/dL e sem DCA - Diabetes e com LDL entre 70-189 mg/dL e risco de DCA de 10 anos: $\geq 20\%$

O quadro acima apresenta as recomendações atuais oficiais para a redução do Colesterol LDL com intervenção terapêutica medicamentosa, com o uso de Estatinas e outras drogas correlatas.

Fonte: Grundy *et al.* (2019)²⁰, Mach *et al.* (2020)²¹ e DuBroff *et al.* (2020)⁴.

Para Luz *et al.* (2008)⁵⁵, apoiado por Mercola (2020)⁵⁶, a melhor avaliação do risco de doença cardíaca é a associação de estilo de vida e dieta saudável para se obter as seguintes relações clínicas^{55,56}:

- Razão entre HDL/Colesterol Total: dividir o teor de HDL pelo colesterol total e o ideal é que esteja $\geq 24\%$. Menor do que 10% indica significativo risco para a doença cardíaca;
- Relação entre Triglicérides/HDL: dividir o nível de triglicérides pelo HDL e deve ser idealmente abaixo de 2.

Ações farmacológicas das estatinas

As estatinas são consideradas os mais eficazes medicamentos orais para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares associada à dislipidemia. Agem inibindo a ação da enzima HMG-CoA no fígado de forma competitiva, reduzindo a síntese intracelular

de colesterol^{18,29}. A Figura 1 apresenta o mecanismo de biossíntese do colesterol, mostrando o ponto na cascata metabólica em que ocorre a inibição pelas estatinas, interrompendo a passagem da molécula de 3-hidroxi-3-metil-glutaril para o mevalonato que posteriormente iria para o ácido mevalônico^{18,57}. Esse efeito reduz o conteúdo de colesterol hepatocelular, que está associado à ativação de proteínas de ligação do elemento regulatório de esterol (SREBP). A ativação do SREBP ocorre por processamento proteolítico no complexo de Golgi, produzindo fragmentos ativos que entram no núcleo e induzem a transcrição de genes que favorecem a síntese de colesterol e a absorção de LDL, como o receptor de LDL. Quando isso ocorre nos hepatócitos, o resultado final é a redução do colesterol LDL sérico, ou seja, o efeito farmacológico desejado das estatinas¹⁸.

Vale ressaltar que o efeito farmacológico das estatinas é a diminuição da síntese de colesterol no fígado, pela inibição da HMG-CoA e as mesmas precisam ser transportadas de forma eficiente através da membrana plasmática sinusoidal dos hepatócitos. Espera-se, com isso, uma baixa biodisponibilidade muscular das estatinas, para que as mesmas não atuem nas fibras musculares¹⁸, conforme mostra a Figura 2⁵⁸. Uma vez absorvidas, as estatinas chegam ao fígado pela veia porta, penetrando nos hepatócitos, onde inibem a HMG-CoA e conseqüentemente são metabolizadas. Estatinas não retidas no fígado atingem a circulação sistêmica, sendo distribuídas em muitos tecidos musculares. Em contato com o músculo, as estatinas entram nos miócitos, inibindo a HMG-CoA no sarcoplasma. Sua concentração suficientemente alta é capaz de afetar potencialmente a função muscular, causando reações adversas e os danos musculares (Figura 2)^{18,58}, como será abordado adiante.

A maioria das estatinas apresenta baixa biodisponibilidade e age preferencialmente no fígado. No entanto, existem duas exceções, que são a cerivastatina e a pitavastatina, que apresentam biodisponibilidade superior a 50% (Tabela 2)¹⁸. Por isso, a cerivastatina tem sido associada a uma maior incidência de lesões musculares graves em comparação com as outras estatinas. Já as lesões musculares associadas com pitavastatina aparentemente não são mais frequentes como as outras, possivelmente devido ao seu transporte ativo para o músculo esquelético, que é limitado¹⁸.

Conforme apresentado na Figura 1, a inibição da HMG-CoA não apenas diminui a produção de colesterol, mas também a inibição de intermediários da sua síntese, como por exemplo a ubiquinona (CoQ-10), geranyl-geranyl pirofosfato (GGPP, *geranyl-geranyl pyrophosphate*) e a farnesil pirofosfato (FPP, *farnesyl pyrophosphate*)^{18,59}. Sendo esses intermediários importantes para a função celular normal, a inibição de sua síntese pode levar à disfunção ou mesmo morte celular, capazes de explicar as reações adversas das estatinas¹⁸. Nesse caso, algumas questões como “quem, quando e por quanto tempo tratar?” precisam ser

respondidas⁵⁹.

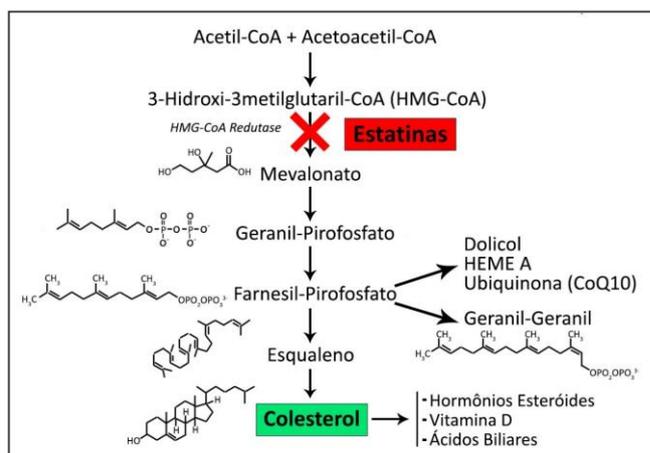


Figura 1. Via biossintética do colesterol simplificada. As estatinas inibem a HMG-CoA redutase, que é a etapa limitadora da taxa de biossíntese do colesterol. A inibição desta etapa inicial não apenas reduz a síntese do colesterol, mas também de intermediários, como o farnesil-pirofosfato, geranylgeranyl-pirofosfato, dolicol, HEME A e a ubiquinona (CoQ10). As consequências desta inibição causam alterações às proteínas (prenilação), glicosilação de proteínas e comprometimento da função mitocondrial. Adaptado conforme apresentado por Bouitbir *et al.* (2020)¹⁸, Galicia-Garcia *et al.* (2020)⁵⁷ e Souich *et al.* (2017)⁵⁸.

Informações relevantes sobre as propriedades farmacológicas das estatinas são apresentadas na Tabela 2, conforme previamente publicado por Bouitbir *et al.* (2020)¹⁸, constando os dados de biodisponibilidade, grau de lipofilicidade, meia vida de atuação, porcentagem de eliminação e a capacidade de redução do LDL da dose máxima indicada de atorvastatina, cerivastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e a sinvastatina. A rosuvastatina e a atorvastatina são as mais eficientes, com reduções de LDL na faixa de 60%, em suas respectivas doses máxima aprovadas¹⁸. Conforme Hoffman (2012)⁶⁰, as taxas de risco relativo da rosuvastatina aos efeitos adversos ao músculo e tendões se mostraram consistentemente mais altas do que as outras estatinas. A atorvastatina e a sinvastatina demonstraram riscos intermediários, enquanto a pravastatina e a lovastatina aparentemente apresentam as taxas de risco mais baixas. Considerando todas as categorias de músculos, Hoffman (2012)⁶⁰ estabelece as seguintes e respectivas taxas de risco, comparadas com a rosuvastatina: atorvastatina (55%), sinvastatina (26%), pravastatina (17%) e a lovastatina (7,5%), tendo, portanto, a seguinte ordem da taxa de risco relativo: rosuvastatina > atorvastatina > sinvastatina > pravastatina ≈ lovastatina⁶⁰.

Os dados relacionados à influência da lipofilicidade das estatinas nos efeitos miotóxicos e pleiotrópicos são conflitantes e os estudos comparativos mecânicos diretos que avaliam esses parâmetros são limitados. Irwin *et al.* (2020)⁶¹ observaram os efeitos de duas estatinas de ação curta (sinvastatina e pravastatina) com diferentes índices lipofílicos na fisiologia do músculo esquelético, cardíaco e vascular e seus achados indicam que os efeitos fisiológicos das estatinas nesses músculos diferem significativamente

de acordo com os seus índices lipofílicos, influenciando em seus efeitos miotóxicos⁶¹.

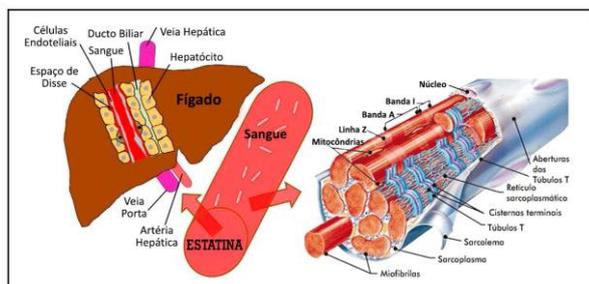


Figura 2. Farmacocinética das Estatinas. Uma vez absorvidas, as estatinas chegarão ao fígado e penetrarão no hepatócito, onde serão metabolizadas e inibirão a HMG-CoA redutase. As estatinas não retidas no fígado seguem para a circulação sistêmica e serão distribuídas em vários tecidos, entre eles os músculos. Uma vez em contato com o músculo, as estatinas penetram nos miócitos, inibem o HMG-CoA redutase no sarcoplasma e afetam potencialmente a função muscular. Adaptado conforme apresentado por Souich *et al.* (2017)⁵⁸.

De fato, nem todas as estatinas têm o mesmo potencial de causar miotoxicidade e isso parece estar relacionado às suas propriedades, principalmente seu grau de lipofilicidade, seu metabolismo hepático e sua dosagem^{40,62}. Em comparação com as estatinas hidrofílicas (pravastatina, rosuvastatina), as lipofílicas (sinvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pitavastatina) se difundem mais facilmente para as células musculares estriadas e podem ser mais tóxicas para os miócitos, resultando em miose. Essa teoria, porém, não está comprovada e a absorção de estatina por células musculares parece também depender de outros fatores, como as características individuais do paciente²⁴, sendo que as doses mais altas possivelmente acarretam maiores riscos de danos musculares^{40,62}.

Gorduras saturadas são benéficas

A recomendação para limitar a ingestão de ácidos graxos saturados na dieta persiste, apesar das evidências crescentes que afirmam o contrário¹⁵. Por muitos anos, um grande número de estudos científicos se opõe diretamente à teoria lipídica, que defende o colesterol como agente primário causador das doenças cardiovasculares^{4,11,26,63}.

Em fevereiro de 2018, o *Center For Nutrition Policy and Promotion* (EUA) anunciou que o Departamento de Agricultura (USDA) e o Serviço de Saúde Humana estão consultando o público em geral sobre a relação entre o consumo de gordura saturada (tipos e quantidades) durante a idade adulta e seu risco para as doenças cardiovasculares⁶⁴. Com base nisso, Harcombe (2018)¹³ publicou uma resposta no *British Journal Sports Medicine*¹³, enfatizando que não há provas adequadas da relação entre o consumo de gordura saturada durante idade adulta e resultados reais de doenças cardiovasculares, sendo significativa a concordância de meta-análises de que não existe relação entre o consumo de gordura saturada e a mortalidade total, mortalidade por doenças cardiovasculares, infarto de miocárdio fatais e não fatais, acidentes vasculares cerebrais e mortalidade por

doenças coronarianas¹³.

As meta-análises mais recentes de ensaios randomizados e de estudos observacionais não encontraram efeitos benéficos na redução da ingestão das gorduras saturadas no sistema cardiovascular, na ocorrência das doenças cardiovasculares e na mortalidade total^{4,15}. Em vez disso, foram observados efeitos protetores das gorduras saturadas contra o AVC¹⁵. Em concordância, a recente meta-análise de Kang *et al.* (2020)⁶⁵ confirma que o maior consumo de ácidos graxos saturados corresponde a menor risco de AVC, sendo que, para cada 10 g/dia de aumento no consumo de gorduras saturadas está associado a uma redução do risco relativo de 6% na taxa de ocorrência⁶⁵.

Tabela 2. Propriedades farmacológicas de algumas estatinas. Fonte: Bouitbir *et al.* (2020)¹⁸.

ESTATINA	Biodisponibilidade (%)	Grau de Lipofilicidade	Meia-vida (horas)	Eliminação Renal (%)	Redução do LDL (%) na Dose Máxima*
Atorvastatina	12	Alta	8	<10 a >70	60% / 80 mg/d
Cervastatina	60	Alta	3	30 a 70	40% / 0,4 mg/d
Pitavastatina	51	Alta	8	<5 a 95	45% / 4 mg/d
Pravastatina	18	Baixa	2	20 a >70	40% / 80 mg/d
Rosuvastatina	20	Baixa	19	10 a 90	65% / 40 mg/d
Sinvastatina	5	Alta	2,5	<20 a >60	45% / 80 mg/d

*De acordo com as normas estabelecidas pelo Food and Drug Administration (FDA).

É opinião de dois proeminentes cardiologistas, Dr. Assem Malhotra (inglês) e Dr. Stephen Sinatra (americano), que o procedimento aconselhado para a redução na ingestão de gordura saturada, na realidade, está aumentando o risco de obesidade e das doenças cardíacas. Ambos defendem que os alimentos ricos em gordura saturada são benéficos para o LDL, pois ajudam a mudar o seu padrão de partículas pequenas, densas e nocivas (tipo B) para partículas grandes, fofas/flutuantes e inofensivas (tipo A)^{6,66}. Apesar de os ácidos graxos saturados serem capazes de aumentar o LDL na maioria dos indivíduos, isso não se traduz no aumento dos níveis das partículas nocivas do tipo B. Ao invés disso ajudam a alterar o padrão para partículas do tipo A, consideradas boas^{6,66}, que estão muito menos relacionadas ao risco de doenças cardiovasculares¹⁵. As partículas menores são mais aterogênicas do que as partículas maiores, já que são mais suscetíveis à oxidação e assim podem facilitar os processos inflamatórios no endotélio vascular e, conseqüentemente, propiciar o desenvolvimento da doença aterosclerótica⁶⁷. Além de melhorarem o perfil do LDL, as gorduras saturadas também favorecem o aumento do “bom” colesterol-HDL⁶⁶.

Também é evidente que os efeitos dos alimentos na saúde não podem ser previstos por seu conteúdo isolado de qualquer grupo de nutrientes, sem considerar, de forma geral, a distribuição de seus macronutrientes. Laticínios integrais, carnes *in natura* e chocolate amargo são alimentos ricos em ácidos graxos saturados, mas com uma matriz complexa que não está associada a um risco aumentado de doenças cardiovasculares. A totalidade das evidências não apoia a limitação da ingestão desses alimentos, pois por serem compostos por uma matriz complexa, seus efeitos na saúde não podem ser previstos pelo conteúdo

individual de qualquer nutriente. Assim, o preconceito de longa data contra os alimentos ricos em ácidos graxos saturados deve ser substituído pelo reconhecimento dos benefícios de uma dieta saudável, composta por alimentos funcionais, ao invés de se concentrar em um único parâmetro dietético^{15,16}. As pesquisas têm evidenciado os benefícios do consumo de alimentos saudáveis, ricos em vitamina K2, capazes de reduzir as calcificações arteriais, como o queijo, ovos e o chocolate amargo, que demonstraram contribuir para uma redução substancial da pressão arterial em hipertensos⁶⁸. A teoria do colesterol, portanto, é inconsistente e infundada, sendo necessário valorizar os benefícios comprovados de um estilo de vida e uma alimentação saudáveis para a prevenção das doenças cardiovasculares⁶³.

Observa-se uma falta categórica de evidências clínicas para apoiar o uso da terapia com estatinas na prevenção primária de doenças cardíacas. Não há apenas uma escassez de evidências para proteção cardiovascular primária, mas também há ampla evidência de que as estatinas aumentam o risco cardiovascular em mulheres, pacientes com diabetes tipo 2, assim como nas pessoas mais jovens. Além disso, as estatinas são associadas ao risco triplo de calcificação da artéria coronária e da artéria aorta. Programas de prevenção cardiovascular primária e regeneração, por meio de mudanças no estilo de vida e abstinência do uso do tabaco, aumentaram a eficácia clínica e a qualidade de vida, em comparação com qualquer intervenção farmacêutica ou convencional⁶⁹.

Uma reavaliação do *Minnesota Coronary Experiment* (Estudo Coronariano de Minnesota), realizada por Ramsden *et al.* (2016)⁷⁰, observou que a substituição da gordura saturada por óleo vegetal poli-insaturado hidrogenado, embora tenha diminuído o colesterol total em 13,8%, aumentou a mortalidade e os eventos cardiovasculares, sendo que para cada redução de 30 mg/dL no colesterol sérico, o risco de morte aumentou 22%⁷⁰.

Um outro ensaio clínico aleatório duplo-cego, que fez parte do Estudo Coronariano de Minnesota, foi realizado por 4,5 anos e envolveu 4.393 homens e 4.664 mulheres. O estudo comparou os efeitos de uma dieta controle, rica em gordura saturada e com 446 mg de colesterol/dia, com uma dieta tratamento, rica em gordura poli-insaturada e menor teor de colesterol (166 mg/dia). A duração média das dietas foi de 384 dias, mas 1.568 indivíduos a consumiram por mais de dois anos. Foram medidos os níveis de colesterol sérico, a incidência de infarto do miocárdio, mortes súbitas e a mortalidade por todas as causas. O nível médio de colesterol sérico no período pré-admissão foi de 207 mg/dl, caindo para 175 mg/dl no grupo de tratamento e 203 mg/dl no grupo de controle. Porém, para toda a população do estudo, não foram encontradas diferenças entre os grupos estudados para todos os eventos cardiovasculares e a mortalidade total⁷¹.

Recentemente, para testar a validade da teoria do colesterol, DuBroff *et al.* (2020)⁴ fizeram uma revisão

crítica de resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados e não encontraram respostas à sustentação desse paradigma. Essa análise destaca a discordância entre as diretrizes clínicas escritas por especialistas e as evidências empíricas colhidas em dezenas de ensaios clínicos da redução do colesterol. Esses autores ainda destacam o debate sobre a redução do colesterol em geral e o uso de estatinas em particular. Nessa análise, mais de ¾ dos ensaios de diminuição do colesterol não identificaram nenhum benefício de mortalidade e quase a metade relatou nenhum benefício para a redução da doença cardiovascular, inclusive para as três classes de medicamentos utilizadas para redução do colesterol. Embora os inibidores PCSK9 sejam atualmente os medicamentos mais potentes para reduzir o LDL, não está claro, a partir da análise de DuBroff *et al.* (2020)⁴, se essa classe de medicamentos oferece ou não mais benefícios clínicos em comparação com as estatinas ou a ezetimiba. Enfim, não há correlação entre a redução percentual do LDL e a redução do risco absoluto de eventos cardiovasculares, conforme pode ser observado na Figura 3, previamente publicada por DuBroff *et al.* (2020)⁴, obtida à partir de dados 9.423 indivíduos com dieta de baixo teor de gordura, acompanhados por quatro anos. Mesmo com a redução do colesterol total (13%), estatisticamente verificou-se uma tendência de aumento do risco absoluto para os eventos cardiovasculares e mortes⁴.

Heilesen (2020)¹⁶, por sua vez, analisou criteriosamente a meta-análise publicada pela AHA⁷², que foi baseada em quatro ensaios *CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis trial)*: ensaio COLchicina para pericardite REcorrente), que teve como objetivo confirmar a sua recomendação de 60 anos para limitar o consumo de gordura saturada e substituí-la por gordura poli-insaturada, visando reduzir o risco de doenças cardíacas. Para isso, foram identificadas 19 meta-análises, sendo nove estudos observacionais e 10 ensaios controlados aleatórios. As meta-análises de estudos observacionais não encontraram associação entre consumo de ácidos graxos saturados e doença cardíaca, enquanto as meta-análises de ensaios controlados aleatórios eram inconsistentes e tendiam a mostrar uma falta de associação. A inconsistência parece ter sido mediada pelos diferentes ensaios clínicos incluídos. Por exemplo, a meta-análise da AHA incluiu apenas 4 ensaios CORE, que apresentavam falhas de concepção metodológicas e não cumpriam todos os critérios de inclusão pré-definidos. A recomendação da AHA de limitar os ácidos graxos saturados e, com isso, prevenir doenças cardíacas é, portanto, exagerada e exige reavaliação¹⁶.

Além disso, o médico britânico, Dr. Malcolm Kendrick publicou em 2007 um livro esclarecedor, intitulado *The Great Cholesterol Com*, sobre as reais causas das doenças do coração e como evitá-las⁷³, confirmando o medo implantado e a obsessão existente contra o colesterol, conceito que é totalmente mal orientado. O livro de Malhotra & O'Neil (2017)⁷⁴, *The Pioppi Diet*, também aborda essa questão⁷⁴.

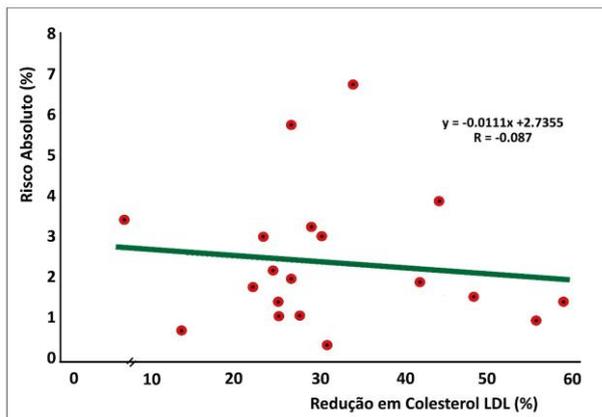


Figura 3. Gráfico de dispersão e o cálculo do coeficiente de correlação (R), sugerindo que não há correlação entre a redução percentual de LDL e a redução do risco absoluto de eventos cardiovasculares, obtidos a partir de dados de 9.423 indivíduos acompanhados por 4 anos com dieta de baixo teor de gordura, conforme Estudo Coronário de Minnessota, realizado por Dubroff *et al.* (2020)⁴. Apesar da redução de 13% no colesterol total, ocorreu aumento na mortalidade e nos eventos cardiovasculares. Adaptado conforme apresentado por Dubroff *et al.* (2020)⁴.

A *The International Network of Cholesterol Skeptics* (THINCS), a Rede Internacional de Céticos do Colesterol (www.thinCs.org) é composta por mais de 100 membros afiliados, entre cientistas, médicos e outros acadêmicos e escritores científicos de vários países. A entidade também refuta o paradigma que relaciona gordura animal e colesterol alto à dislipidemia e que ambos sejam causadores de aterosclerose e doenças cardiovasculares^{26,75}. O livro publicado pela THINCS, editado por Rosch (2016)⁷⁵, intitulado *Fat and Cholesterol Don't Cause Heart Attacks – And Statins Are Not The Solution* (*A gordura e o colesterol não causam ataques cardíacos – E as estatinas não são a solução*) também é bastante esclarecedor, contando com a participação de 22 renomados pesquisadores de diversas partes do mundo, todos céticos quanto à teoria do colesterol. Essa obra também questiona o dogma de que a gordura e o colesterol causam doenças coronárias e que as estatinas são seguras e cardioprotetoras para todos. Nenhum estudo apresentado apoia o conceito de que a restrição da gordura reduz a mortalidade coronariana. Ressalta ainda as recomendações governamentais que exigem dietas com baixo teor de gordura saturada, são provavelmente a causa da escalada da epidemia de obesidade e do diabetes tipo 2. Além disso, vários capítulos detalham os efeitos adversos significativos para a saúde causados pelas estatinas, que foram ignorados ou suprimidos em relatórios de ensaios patrocinados por empresas farmacêuticas, assim como a adulteração de dados para valorizar os benefícios e minimizar os perigos das estatinas. Todas as contribuições expõem as falácias da hipótese lipídica, que foi chamada de “a maior decepção científica deste século, talvez de qualquer século” pelo ilustre nutricionista George Mann, antigo codiretor do Estudo de *Framingham*⁷⁵.

Outro livro importante foi escrito pela jornalista investigativa alimentar norte-americana Nina Teicholz,

sob o título *The Big Fat Surprise* (*A grande surpresa da gordura*)⁷⁶, que aprofunda na política e na sombra da ciência nutricional, revelando como a indústria alimentícia tem manipulado a discussão científica e construiu uma base amplamente falsa para as recomendações nutricionais que têm sido propagadas pelas agências dietéticas. “No entanto, a corrupção não é o único problema”, observa Teicholz (2014)⁷⁶: “Há uma tendência muito forte de as pessoas ‘se apaixonarem’ por suas próprias ideias e crenças, e isso é tão verdadeiro para os indivíduos comuns, quanto para os cientistas. E, quando se acredita que algo é verdadeiro, as pessoas tendem a encontrar as evidências que estão procurando e ignorar qualquer coisa que as refute. Esse é realmente um problema de psicologia humana e os cientistas não devem cair demais nessa armadilha humana. Eles são ensinados a desconfiarem de suas crenças e abaterem suas próprias hipóteses, mas no caso da ciência nutricional, isso não aconteceu”. A autora enfatiza, ainda, porque alimentos tradicionais como a manteiga, carne e queijo pertencem a uma dieta saudável por milhares de anos e como o consumo de baixo teor de gordura se tornou um hábito, resultando na ingestão maciça de açúcar, o que contribuiu efetivamente para o aumento das inflamações e das doenças crônicas⁷⁶.

Recente, o livro do médico norte-americano, Dr. Paul Saladino⁷⁷, intitulado *The Carnivore Code* (*O código carnívoro*), mostra sua experiência no tratamento de centenas de pacientes a partir da adoção de dieta rica em carnes e gordura animal, visando a reversão das doenças autoimunes, das inflamações crônicas e para a preservação da saúde mental⁷⁷.

Efeitos colaterais das estatinas

A terapia com estatinas tem sido considerada, por muitos autores, um método importante para a redução do risco cardiovascular²⁴. A doença cardíaca coronária é uma das principais causas de morte em muitos países ocidentais e o lançamento das estatinas, na década de 1980, foi bem recebido devido sua ação na redução dos níveis de LDL. Após vários anos de uso, seus efeitos adversos não foram, aparentemente, reportados, mesmo sendo observados, em estudos clínicos iniciais, atividades carcinogênicas, teratogênicas e imunossupressoras¹⁰.

Ensaio clínicos randomizados, realizados principalmente na década de 1990, relataram uma redução de $\cong 30\%$ no LDL e nos eventos de doença cardíaca coronária, criando o conceito de “quanto menor a taxa de LDL plasmático, melhor seria para a saúde”. Observações clínicas práticas, no entanto, concluíram que os benefícios das estatinas eram exagerados, enquanto muitos cientistas notaram os potenciais problemas associados, conforme relatórios clínicos publicados e discutidos abertamente em revistas médicas estabelecidas. Nesse contexto, em 2004-2005, novas e mais rigorosas normas para a realização dos ensaios entraram em vigor na Europa e nos EUA e a avaliação da eficácia das estatinas mudou

substancialmente. Desde então, não foram observados benefícios de seu uso na redução da mortalidade por doenças cardiovasculares ou na mortalidade por todas as causas e poucos na prevenção dessas doenças^{10,46,78}. Na realidade, os tratamentos com estatinas apresentam efeitos colaterais adversos e graves, de alta proporção e frequentes nos pacientes, como a miotoxicidade, sendo essa uma das principais causas da descontinuação de seu uso^{24,28,33}.

Os sintomas musculares associados incluem fadiga, cólicas, fraqueza, sensibilidade, dor muscular (mialgia)^{18,79,80}, câimbras noturnas, dor tendinosa²⁹, inflamações musculares (miosite), possivelmente acompanhadas por atividade elevada da creatina quinase (CK) sérica^{18,28,80}. Não existe consenso sobre a frequência desses sintomas, que podem variar de manifestações subclínicas até a miopatia mórbida, acompanhada ou não por sinais de doença muscular e limitação da força muscular^{18,79,80}. O aparecimento desses sintomas pode ser simétrico, assimétricos, generalizados ou em apenas grupos musculares isolados, sendo dominante na parte superior. Porém, no lado contralateral e no extremo inferior, eles também são observados. As diferentes estatinas produzem normalmente sintomas semelhantes, mas frequentemente alguns pacientes toleram melhor uma do que outra⁸⁰. Os sintomas proximais ocorrem, geralmente, em todos os músculos e pioram com a prática de exercício físico²⁹.

O mecanismo celular exato pelo qual as estatinas causam toxicidade muscular é mal compreendido e diferentes modos de ação têm sido sugeridos. Para entender esses mecanismos, é importante lembrar que as estatinas bloqueiam a enzima HMG-CoA, inibindo assim a conversão do mevalonato para o ácido mevalônico^{18,24}, conforme mostra a Figura 1. Essa é uma importante etapa na síntese do colesterol e com o bloqueio da via do mevalonato, causa também a diminuição da produção da coenzima CoQ10, conhecida como ubiquinona.

A CoQ10 é um cofator solúvel em lipídios, sintetizada endogenamente ou fornecida pela dieta, que atua na membrana interna das mitocôndrias com a finalidade de transferir elétrons, desempenhando, com isso, um papel muito importante na função mitocondrial²⁴. Além disso, sua atividade redox permite que a CoQ10 atue como um antioxidante de membranas⁸¹. Assim, a inibição na síntese de CoQ10 pode ser uma explicação para os efeitos adversos mais frequentemente relatados das estatinas, especialmente a intolerância ao exercício, mialgia e mioglobulinúria⁸² e no déficit da condução nervosa e na ocorrência de efeitos neurológicos adversos⁸³.

Devido ao prejuízo na utilização da energia celular e a hipótese da função mitocondrial, têm sido abordadas as seguintes questões, com referência a ocorrência da miotoxicidade²⁴:

- Os níveis de CoQ10 diminuídos podem levar à disfunção mitocondrial e, portanto, disfunção do músculo esquelético²⁴. O prejuízo da função da

cadeia respiratória mitocondrial reduz a produção de ATP e aumenta os metabólitos reativos, como os ROS (*Reactive Oxygen Species*)^{18,58};

- Bloqueio da via do mevalonato levaria ao aumento do catabolismo da proteína muscular²⁴;
- Mudanças na homeostase do cálcio, ou seja, um aumento no cálcio sarcoplasmático, podem contribuir para a miotoxicidade^{24,28}. Sabe-se que o excesso de cálcio sarcoplasmático ativa demasiadamente a enzima fosfolipase A2, que nessa condição compromete a estruturação dos fosfolipídios das membranas celulares^{84,85,86};
- Como o colesterol é um componente importante das membranas celulares, incluindo o sarcolema, a diminuição de seus níveis pode causar lise das membranas celulares e danos aos miócitos²⁴.

Em concordância, Ramakumari *et al.* (2018)²⁸ citam que os efeitos colaterais musculares adversos e graves são devido à função mitocondrial anormal, ao estresse oxidativo e ao desequilíbrio da homeostase do cálcio muscular²⁸.

Os mecanismos mencionados acima são possíveis causas da miotoxicidade relacionada às estatinas, um problema comum e provavelmente subdiagnosticado e subestimado na prática clínica, já que não existe uma definição padrão e seu diagnóstico é sempre um desafio²⁴. O diagnóstico é mais provável quando os sintomas regredem acentuadamente e os níveis elevados de CK diminuem em algumas semanas após a descontinuação da estatina e/ou reaparecem no prazo de um mês após a reintrodução da droga. O diagnóstico diferencial, porém, é desafiador por diversos motivos: os sintomas geralmente são subjetivos e podem ter muitas causas possíveis; provocar causalidade com base na relação temporal entre o início e a descontinuação das estatinas e o aparecimento e o desaparecimento dos sintomas, em geral, é difícil de ser detectado laboratorialmente⁴⁰.

A atividade física intensa pode causar toxicidade muscular aos usuários. Eventualmente, os treinos com exercícios progressivos podem ser benéficos, pois permitem adaptação muscular ao exercício, com maior capacidade oxidativa e proteção contra os efeitos negativos das estatinas. No entanto, mesmo nos pacientes que praticam exercícios regulares, as estatinas parecem ter efeitos sobre os músculos quando o exercício é executado de forma vigorosa e prolongada, particularmente quando existem outras causas potenciais de rabdomiólise²⁴, uma miopatia grave e potencialmente fatal¹⁸. Ao que tudo indica, a atividade física é um desencadeador-chave para o aparecimento de efeitos secundários musculares indizados por estatinas e o grau dos sintomas são correlacionados com a intensidade do exercício⁸⁰.

Os músculos mais afetados, conforme levantamento realizado por Berent *et al.* (2019)⁸⁰, com 1.111 pacientes analisados por quatro anos, foram os peitorais (61,4%), seguidos pelos quadríceps femoris (59,8%), o bíceps brachii (54,3%) e o músculos deltoide (22,5%), que são ilustrados na Figura 4. Os

sintomas musculares desaparecem após a descontinuação da terapia em uma média de 5,4 dias⁸⁰.

Há risco aumentado de diabetes tipo 2, formação de catarata e disfunção erétil em jovens usuários de estatina, sendo todos alarmantes. Além disso, há um aumento significativo no risco de câncer e doenças neurodegenerativas em idosos e risco aumentado de uma miríade de doenças infecciosas. Todos os efeitos colaterais são dependentes da dose e persistem durante tratamento. Os resultados clínicos da prevenção primária suscitam a possibilidade não só de falta de proteção cardiovascular primária pela terapia com estatinas, mas destacam a possibilidade muito real de risco cardiovascular aumentado em mulheres, pacientes com diabetes tipo 2 e jovens. Estatinas são ainda associadas ao triplo do risco de calcificação da artéria coronária e da aorta⁶⁹.

Níveis de creatina quinase (CK)

A creatina quinase (CK) é uma enzima muscular envolvida no armazenamento e transferência de energia celular. Sua liberação ocorre quando há dano celular^{40,87}, sendo o marcador bioquímico mais comumente utilizado na avaliação da doença muscular, devido à alta sensibilidade e ao alto nível sérico de ocorrência de lesão muscular. Trata-se, portanto, de um bom marcador para monitoramento do curso desses problemas^{24,88}. Também é indicadora de dano no tecido esquelético, cardíaco e cerebral, sendo a CK-MM encontrada nos músculos esqueléticos e no coração, a CK-MB, principalmente, no coração e a CK-BB especialmente no cérebro⁸⁷.

Sugere-se que os níveis de CK devem ser interpretados com base nos valores basais do paciente ou no limite superior normativo do normal ajustado para a idade, raça e gênero. Dessa forma, as mionecroses são classificadas por Fernandes *et al.* (2016)²⁴, conforme o aumento da CK sérica, tendo como referência seu nível basal²⁴:

- Aumento da CK ≥ 4 vezes: mionecrose leve;
- Aumento da CK ≥ 10 vezes: mionecrose moderada;
- Aumento da CK ≥ 50 vezes: mionecrose grave.

Assim, nos pacientes com CK elevada, que fazem uso de estatinas, é mais provável que os sintomas musculares sejam causados pelo uso dessas drogas, fato confirmado pela diminuição dos níveis da enzima após a descontinuação do tratamento^{40,80}. Porém, em 96,5% dos pacientes com sintomas musculares não ocorre elevação da CK. Independentemente disso, a presença de sintomas musculares detectados na clínica, com ou sem elevação da CK, indicam que o uso de estatina deve ser descontinuado⁸⁰.

Os níveis das enzimas musculares podem se elevar na ocorrência de outras doenças neuromusculares ou em situações não relacionadas às estatinas, como lesão muscular iatrogênica, exercícios intensos, doença renal e convulsões²⁴. Rosenson *et al.* (2014)⁸⁹ reforçam essa constatação, sugerindo que os níveis individuais de CK são afetados por muitos outros fatores, como idade,

sexo, etnia. Quanto à atividade física, essa dependerá do tipo, intensidade, duração e prática regular *versus* prática intermitente⁸⁹, ou seja, a adaptação muscular à atividade praticada.

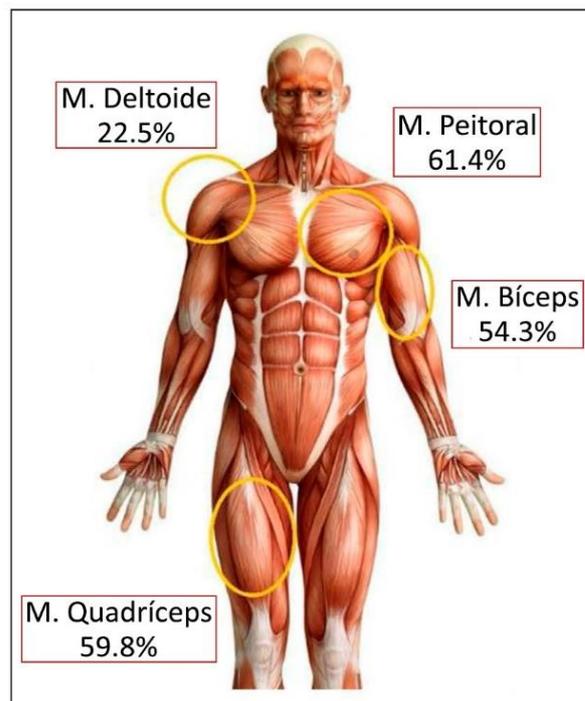


Figura 4. Principais grupos musculares atingidos (M. = músculo). Adaptado conforme apresentado por Berent *et al.* (2019)⁸⁰.

Sinzinger & O'Grady (2004)⁹⁰ acompanharam 22 atletas profissionais de performance, por oito anos, que, devido à hipercolesterolemia familiar, tentaram tratamento com diferentes estatinas. Os resultados mostraram que apenas $\cong 20\%$ toleram o tratamento sem apresentar os efeitos musculares secundários.

Disfunções musculares causadas pelas estatinas

Os mecanismos que levam aos sintomas provocados pelas estatinas ainda não são completamente esclarecidos. Porém, sabe-se que a reação adversa muscular mais grave, causadora dessas sintomatologias, é a rabdomiólise, uma miopatia grave e potencialmente fatal, devido a indução da apoptose das fibras musculares¹⁸.

Nos últimos 15 anos, vários artigos de pesquisa focaram na causa dos sintomas musculares esqueléticos provocados pelas estatinas, possivelmente decorrentes da disfunção mitocondrial. As estatinas podem prejudicar a função da cadeia respiratória mitocondrial, reduzindo assim a produção de ATP e aumentando a produção de metabólitos reativos, como as ROS (Figura 5). Esse efeito metabólico é capaz de induzir a transição da permeabilidade da membrana mitocondrial, a liberação do citocromo C no citosol e do cálcio do retículo sarcoplasmático para o sarcoplasma. Em paralelo, as estatinas inibem a ativação da proteína quinase B (Akt), devido, principalmente, à redução da função do mTORC2, podendo também estar relacionada à disfunção

mitocondrial. Além disso, a disfunção mitocondrial por estatinas é responsável pela ativação da AMPK, que está associada com a ativação prejudicada de mTORC1. A ativação reduzida de mTORC1 leva ao aumento da degradação proteica muscular e comprometimento na síntese de proteínas. Todos esses efeitos contribuem para ativar a apoptose (morte celular programada), a proteólise e a remodelação muscular^{18,58}. Essas alterações serão responsáveis pela fadiga, câimbras, mialgia e a elevação do CK no soro⁵⁸.

Conforme ilustrado na Figura 5, as estatinas induzem a apoptose das fibras musculares devido à produção de ROS na cadeia respiratória mitocondrial. Esse fenômeno ocorre de maneira distinta nos diferentes tipos de fibras. Nos músculos esqueléticos oxidativos (fibras do tipo 1) existe maior conteúdo mitocondrial e, conseqüentemente, maior defesa antioxidante, que são aptas para a inibição das ROS. Por outro lado, os músculos glicolíticos (fibras do tipo 2) apresentam baixa defesa antioxidante, limitando seu potencial para inibir as ROS. O eventual acúmulo de ROS mitocondrial causa maior apoptose e morte celular. Por apresentarem maior sistema de defesa antioxidante, os músculos oxidativos são mais resistentes à miotoxicidade induzida pela estatina do que os músculos glicolíticos (Figura 5)¹⁸.

Nas revisões de Souich *et al.* (2017)⁵⁸ e Bouitbir *et al.* (2020)¹⁸ são discutidas, com mais detalhes, diferentes hipóteses sobre como as estatinas afetam o músculo esquelético, com foco particularmente naquelas relacionadas à disfunção mitocondrial e ao comprometimento da via Akt/mTOR. Tradicionalmente, a miotoxicidade relacionada à estatina tem sido referida como “miopatia associada à estatina”, um termo que inclui várias condições distintas com resultados diferentes e requisitos específicos de gestão²⁴. Existem três formas bem conhecidas de disfunção muscular induzida por estatinas, segundo Hilton-Jones (2018)²³:

- Mialgia (dores musculares): é o sintoma mais comum associado às estatinas e que tem gerado o maior interesse leigo, frequentemente citado como contraindicação importante de seu uso, ou pelo menos, preocupante. Com frequência, a literatura conclui que a prevalência da mialgia é praticamente a mesma para grupos tratados com estatina e placebo. No entanto, com algumas exceções, a maioria das informações deve ser descartada, pois a abordagem e a coleta de dados das pesquisas são inadequadas, pouco rigorosas e muito mal definidas. Quando baseado no valor de CK, ocorre um erro, já que nem todos os pacientes com mialgia apresentam esse índice aumentado e nem todos aqueles com CK elevada apresentam queixas musculares. A mialgia pode ser mais proeminente nos usuários de estatinas, sem certas evidências de função muscular prejudicada, apesar de ocorrer limitação no desempenho de atletas profissionais. Vários estudos relataram uma associação entre mialgia e baixas concentrações séricas de CoQ10 e

de vitamina D, para restauração de seus níveis normais. Em geral, a suplementação com esses nutrientes promove a melhora dos sintomas²³;

- Rbdomiólise: é a forma mais severa e grave das mionecroses provocadas pelas estatinas e que pode ser fatal^{18,79,80}. Caracterizada pela destruição do músculo esquelético, provoca o vazamento do conteúdo muscular, sendo clinicamente caracterizada por fraqueza e forte dor muscular e, às vezes, inchaço, associados a níveis muito elevados de CK, mioglobina no sangue (mioglobinemia), mioglobina na urina (mioglobinúria), falha renal aguda e transtornos metabólicos potencialmente letais^{23,40}. Os rins excretam a mioglobina, o que pode gerar urina de cor marrom-escuro ou vermelha, porém nem sempre visível. O acometimento pode ser restrito a um músculo ou grupo, mas geralmente é difundido. O mecanismo exato da rbdomiólise induzida por estatina é desconhecido, mas provavelmente está relacionado a uma consequência dos efeitos jusantes do bloqueio da via metabólica inibida por estatinas na enzima HMG-CoA²³. As estatinas, com exceção da pravastatina, são metabolizadas pelo sistema enzimático citocromo P450 (CYP450), assim como inúmeras outras drogas terapêuticas. Nesse contexto, existe enorme potencial para interações medicamentosas que induzem a rbdomiólise. Clinicamente, os principais problemas estão relacionados ao uso simultâneo de várias drogas cardiovasculares, fibratos (geralmente prescritos com estatinas a pacientes com hipercolesterolemia grave e outros fatores de risco vasculares) e antimicrobianos. Hilton-Jones (2018)²³ apresenta uma lista com algumas interações medicamentosas mais comuns;
- Miopatia necrosante imunomediada: é a miopatia menos comum, mas é de considerável importância clínica e de interesse à pesquisa. Nessa classificação são agrupadas desordens recentemente delineadas, com apresentação clínica de miose (fraqueza progressiva) e com fibras musculares necróticas. Considerando que os distúrbios discutidos anteriormente são resolvidos com a retirada da estatina, esse tipo de miopatia pode progredir e requer tratamento específico por imunoterapia. É caracterizada patologicamente por grandes infiltrados inflamatórios no músculo, incluindo dermatomiosite, polimiosite e síndrome antissintetase. Clinicamente caracteriza-se por progressão proximal progressiva, fraqueza e muitos desses sintomas estão associados a anticorpos específicos para a miosite ou associados a miosite no soro. Esses pacientes podem estar tomando estatinas há meses ou ocasionalmente há anos. Esses sintomas se desenvolvem lentamente e de forma progressiva, principalmente proximal no membro inferior, fraqueza e com CK sérica muito alta (tipicamente >5.000 UI/L). Alguns apresentam mialgia, mas o processo pode ser indolor²³.

A “*The 2014 National Lipid Association Statin Muscle Safety Task Force*”⁸⁹, um painel de peritos em segurança muscular da *National Lipid Association* (EUA), que foi encarregado de examinar as definições de eventos adversos musculares em indivíduos intolerantes às estatinas, propôs as seguintes definições, classificadas em cinco categorias⁸⁹:

- Mialgia: desconforto muscular, semelhante a uma síndrome viral (sintomas de “gripe”), incluindo dores musculares, rigidez dolorida, sensibilidade ou câimbras (com ou logo após o exercício não noturno), com um nível de CK normal;
- Miopatia: fraqueza muscular (não relacionada com dor) e sem associação com o nível de CK;
- Miosite: inflamação muscular;
- Mionecrose: elevação das enzimas musculares em comparação com níveis basais de CK ou limite superior do normal ajustado para a idade, sexo e raça. A mionecrose pode ser dividida em três graus diferentes, de acordo com a elevação da CK, sendo: leve (se houver uma elevação de CK de três a dez vezes), moderada (elevação de 10 a 50 vezes) e severa (elevação de 50 ou mais vezes);
- Rabdomiólise clínica: mionecrose com mioglobínúria ou insuficiência renal aguda (aumento na CK sérica de pelo menos 0,5 mg/dL)⁸⁹.

Além dessas definições, outras têm sido utilizadas por diferentes sociedades e estudos, devendo ser levadas em consideração quando comparadas^{24,91}.

A frequência desses sintomas associados ao músculo esquelético com o uso das estatinas é variável, podendo ocorrer em 10%^{28,36}, até 30% dos pacientes, de acordo com a população tratada e o tipo de estatina utilizada¹⁸. Em concordância, Souich *et al.* (2017)⁵⁸ reportaram que essa incidência varia entre 7% a 29% dos pacientes, dependendo do relatório final das diferentes pesquisas realizadas⁵⁸.

Desde 2011, o uso de sinvastatina foi restringido pela FDA na dose de 80 mg/dia, devido à preocupação da miopatia induzida. Sua dose máxima segura é de 40 mg/dia⁹². Segundo Tuchscher *et al.* (2015)⁹³, que realizaram o monitoramento do padrão de prescrição de sinvastatina antes e depois da recomendação da FDA, os pacientes estão expostos a substâncias potencialmente nocivas devido às combinações com a sinvastatina. Para aprimorar a segurança, mudanças mais rígidas são recomendadas nos sistemas e processos de prescrição de sinvastatina, para melhorar a conformidade com a rotulagem da FDA⁹³. A questão é que a sinvastatina é preferida por sistemas de saúde por ser considerada eficaz e mais econômica do que as outras estatinas⁹.

Felizmente, quase invariavelmente, a maioria das miopatias causadas pelas estatinas, bem como o comprometimento da função muscular, é solucionada com a interrupção do tratamento. Espera-se, com isso, que as consequências adversas a longo prazo sejam cessadas, o que pode ser monitorado clinicamente com o resultado da CK sérica^{23,24,40,80}. Um problema, muitas

vezes desafiante, é a persistência dos sintomas mesmo após a retirada da droga. Atualmente, a síndrome de miopatia necrotizante imunitária é o único mecanismo patológico reconhecido capaz de explicar essa condição.

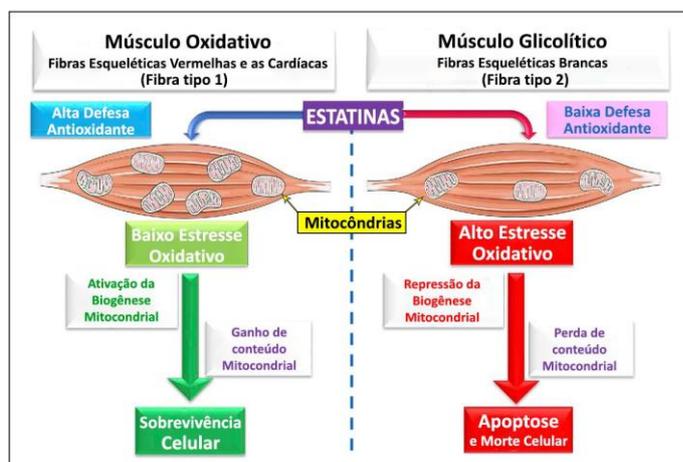


Figura 5. Sistema de defesa antioxidante mitocondrial e apoptose. As estatinas induzem a apoptose das fibras musculares devido à produção de ROS (*Reactive Oxygen Species*) na cadeia respiratória mitocondrial. Esse fenômeno ocorre de maneira distinta nos diferentes tipos de fibras. Nos músculos esqueléticos oxidativo (fibras do tipo 1) existe um maior sistema de defesa antioxidante mitocondrial, para inibição dos ROS; enquanto os músculos glicolíticos (fibras do tipo 2) apresentam baixa defesa antioxidante, limitando seu potencial para inibir os ROS. O acúmulo de ROS mitocondrial causa maior apoptose e a morte celular. Assim, por possuírem maior sistema de defesa antioxidante, os músculos oxidativos são mais resistentes à mitotoxicidade induzida pela estatina do que os músculos glicolíticos. Adaptado conforme apresentado por Bouitbir *et al.* (2020)¹⁸.

Nesse caso, os pacientes podem ou não ter mialgia, com ou sem fraqueza progressiva, elevação da CK e de anticorpos anti-HMG-CoA. Essa condição pode ser comum em idosos, onde o risco é maior, com a ocorrência da progressão dos sintomas mesmo com a interrupção do uso de estatina. Isso requer tratamento específico com imunoterapia. De qualquer forma, quando essas características e os sintomas forem identificados, a estatina deve ser interrompida²³.

Em um estudo com 45 pacientes com mitotoxicidade associada à estatina, realizado por Hansen *et al.* (2005)⁹⁵, os sintomas apareceram após um tempo médio de tratamento de 6,3 meses (variação de 0,25-48 meses) e dois terços dos pacientes apresentaram sintomas após seis meses de tratamento. Após a descontinuação da estatina, os sintomas desapareceram após um tempo médio de 2,3 meses (variação de 0,25-14 meses). Em mais da metade dos pacientes (58%), os sintomas desapareceram no primeiro mês e quase todos os pacientes (93%) estavam livres de sintomas em seis meses⁹⁵.

Miopatias autoimunes associadas às estatinas

Uma doença autoimune grave, potencialmente relacionada ao uso da estatina, é a miopatia necrotizante^{23,24,96}, patologia na qual um macrófagocítico infiltrado destrói as fibras musculares. Sua patogênese exata é desconhecida, mas, ao que tudo

indica, autoanticorpos agem contra HMG-CoA e MHC-1, sem ocorrência de inflamações²⁴.

A maioria das miopatias necrotizantes imunomediadas se caracteriza patologicamente por grandes infiltrados inflamatórios no músculo. Muitas são associadas a anticorpos específicos e classificadas como miosite. Sua característica clínica é a fraqueza e os acometidos geralmente podem ter feito uso de estatinas durante meses ou, ocasionalmente, por anos. A fraqueza progressiva proximal se desenvolve lentamente, principalmente de membros inferiores e com nível de CK sérico muito elevado (normalmente >5.000 IU/L). Alguns pacientes apresentam mialgia, mas o processo pode ser indolor²³.

Wu *et al.* (2014)⁹⁷ estudaram 26 casos de miopatias autoimunes associadas às estatinas e encontraram mialgias em 38% dos casos, fraqueza muscular em 100% dos casos e rabdomiólise em 12% dos casos⁹⁷. As estatinas também foram relacionadas a potenciais agravamento dos sintomas na miastenia gravis⁶².

Saleh *et al.* (2019)⁹⁶ relataram um caso de miopatia autoimune necrosante induzida, uma variante rara da miopatia causada por estatina. Um homem de 64 anos, usuário de atorvastatina, apresentava fraqueza muscular. Os resultados laboratoriais iniciais mostraram testes de função hepática elevada, uma CK de 8.200 UI/L e mioglobina urinária positiva. Mesmo após interrupção da atorvastatina, a CK permaneceu persistentemente elevada. A biópsia muscular foi consistente com a miopatia necrosante. O anticorpo anti-HMG-CoA redutase foi fortemente positivo. A miopatia autoimune necrosante induzida pela estatina deve ser considerada quando a interrupção da estatina não leva à recuperação muscular e à melhoria da CK. O diagnóstico é confirmado pelo autoanticorpo positivo anti-HMG-CoA redutase⁹⁶.

Fatores genéticos

Cada vez mais se considera que fatores genéticos influenciam o risco individual de doenças miotóxicas relacionadas às estatinas. Os genes referentes ao metabolismo e a ação das estatinas foram estudados, incluindo aqueles relacionados à captação pelo fígado, excreção biliar e metabolismo hepático das estatinas, bem como a atividade da CK e as miopatias metabólicas hereditárias⁹⁸. Embora os mecanismos e genes envolvidos não sejam extensivamente conhecidos, é possível mencionar alguns²⁴:

- SLCO1B1: esse gene codifica o polipeptídeo transportador de ânion orgânico 1B1 (OATP1B1), que é responsável pela absorção hepática da maioria das estatinas. Variantes comuns de SLCO1B1 influenciam o risco de toxicidade muscular em pacientes que usam a sinvastatina;
- SLCO2B1: esse gene codifica um polipeptídeo denominado de orgânico polipeptídeo transportador de ânion 1B1 (OATP2B1), que é encontrado no sarcolema e participa da captação de estatinas em miócitos;

- MRP1 (ou Glicoproteína-p1), MRP4, MRP5: proteínas associadas à resistência a múltiplas drogas encontradas no músculo esquelético, que atuam como transportadores de efluxo de estatinas²⁴.

A predisposição genética pode, então, influenciar a intolerância e o desenvolvimento da miopatia induzida⁹⁹, pelo menos para algumas estatinas²⁸. Os efeitos adversos são associados ao polimorfismo em vários genes-chave que codificam transportadores e ao metabolismo das enzimas que afetam a farmacocinética das estatinas. Esses polimorfismos, em alguns genes específicos, foram identificados como potenciais influenciadores do transporte de estatinas e o seu metabolismo. Assim, esses genes contribuem para a variabilidade na absorção, na distribuição sistêmica, no metabolismo e na eliminação das estatinas, causando indução à miopatia²⁸.

Ramakumari *et al.* (2018)²⁸ estudaram 202 pacientes em terapia com atorvastatina ou rosuvastatina (dose de 10 mg/dia) por 12 anos. Eles observaram que 18% dos pacientes foram diagnosticados com miopatia induzida, sendo o homozigoto genótipo CYP3A5*3/3 do polimorfismo CYP3A5 o mais prevalente. O polimorfismo nesses genes pode afetar o transporte o metabolismo das estatinas, influenciando sua farmacocinética, o que resulta no aumento à exposição sistêmica e intra-orgânica e causa a miopatia²⁸.

Resultados semelhantes foram encontrados por Saber-Ayad *et al.* (2018)⁹⁴. Nesse estudo, a miopatia induzida por estatina foi associada ao alelo C de um único nucleotídeo do polimorfismo (rs4149056) do gene SLCO1B1. Esse efeito é mais significativo com a sinvastatina, apesar de outras estatinas provocarem comportamento idêntico. Mesmo defendendo o uso de estatinas em populações com alta prevalência de obesidade, com síndrome metabólica e diabetes tipo 2, os autores alertam que o acompanhamento dos casos é obrigatório para o monitoramento de potenciais reações adversas desses medicamentos⁹⁴. Uma breve exposição à atorvastatina (80 mg/dia, por 14 a 30 dias), por exemplo, pode ocasionar uma acentuada diminuição na concentração de CoQ10 sanguíneo⁸².

Fatores de risco individuais

Idade avançada (>75 anos), sexo feminino e baixo índice de massa corporal (IMC) são algumas características consideradas fatores de risco para miotoxicidade relacionada às estatinas. Pouco se sabe sobre a influência da raça no risco de doenças miotóxicas relacionadas às estatinas, mas em um grande ensaio randomizado com sinvastatina (40 mg/dia) pacientes chineses registraram um risco maior em comparação aos europeus¹⁰⁰. A sinvastatina deve, portanto, ser usada com cautela nos chineses, especialmente quando associada à niacina⁴⁰. Além disso, a biodisponibilidade da rosuvastatina é mais elevada nos asiáticos em comparação aos caucasianos^{24,101}. Doenças sistêmicas e distúrbios neuromusculares podem aumentar o risco de miotoxicidade relacionada às estatinas. Doenças

sistêmicas, que podem causar miopatia, também aumentam o risco de miotoxicidade, a exemplo de hipotireoidismo, deficiência de vitamina D, insuficiência renal (estágios agudos/crônicos), função hepática comprometida, doença obstrutiva do fígado, infecção aguda, grande trauma ou cirurgia, receptores de órgãos transplantados, infecção pelo vírus da imunodeficiência (HIV) e portadores da diabetes tipo 2²⁴. Evitar consumo de álcool e corrigir o hipotireoidismo são duas estratégias úteis para prevenir ou diminuir a miotoxicidade pelas estatinas⁵⁸.

Nos pacientes com doença muscular genética, as estatinas podem exercer maior toxicidade e causar sintomas mais frequentes, pois esses indivíduos têm capacidade reduzida de superar a toxicidade muscular causada pela droga. Nesses casos, os sintomas musculares geralmente persistem após a retirada da estatina e a investigação adicional com eletromiografia e biópsia muscular podem ser justificadas²⁴.

Nos pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA), as estatinas são associadas a sintomas de agravamento, embora o mecanismo exato seja desconhecido. Aparentemente, a redução do colesterol é prejudicial, considerando-se que o mesmo é necessário para responder à demanda hipermetabólica nos pacientes com essa doença. A dislipidemia está relacionada à sobrevida prolongada desses pacientes e, nesses casos, as drogas hipolipemiantes devem ser descontinuadas²⁴.

Interações medicamentosas com estatinas

A população de homens e mulheres acima com mais de 65 anos de idade está aumentando constantemente, devendo atingir os 1,5 bilhões até 2050, principalmente em países em desenvolvimento. Esses indivíduos são mais propensos a desenvolver doenças crônicas e comorbidades, como dislipidemia, hipertensão, diabetes e depressão, resultando, muitas vezes, no uso combinado de vários medicamentos. Mais de 40% dos idosos fazem uso de cinco ou mais drogas, enquanto 12% usam 10 ou mais. A prevalência do uso inadequado de medicamentos pelos idosos varia entre 11,5% e 62,5%, sendo que os efeitos secundários são sete vezes mais frequentes na comparação com pacientes mais jovens. Além disso, muitas funções fisiológicas se alteram durante o processo de envelhecimento levando a diferentes comportamentos farmacocinéticos aos fármacos administrados e, conseqüentemente, uma maior sensibilidade à terapia e aos efeitos adversos dos medicamentos¹⁰².

Da mesma forma, o uso clínico de estatinas está aumentando, especialmente nesses pacientes idosos, que estão expostos a um risco acrescido de reações adversas aos medicamentos. As estatinas podem causar interações droga-droga e os efeitos adversos estão geralmente correlacionados ao aumento da concentração sistêmica da estatina, seguido por um risco acrescido dessa exposição no músculo com a ocorrência de eventos adversos, como mialgia, miopatia e, mais raramente, porém seriamente, a

rabdomiólise¹⁰².

Drogas que interagem na absorção, distribuição, ligação de proteínas, metabolismo ou excreção intestinal das estatinas podem levar à toxicidade muscular⁶². Tratamentos concomitantes comumente prescritos com estatinas têm perfis farmacocinéticos que sugerem o potencial de interação droga-droga⁴⁰.

A mais comum das causas de interação droga-droga, que aumentam as concentrações de estatinas no plasma, são os agentes que inibem o metabolismo das estatinas por CPY450 ou interferem com os transportadores das drogas⁴⁰. A CPY450 é uma superfamília das proteínas chamadas enzimas do citocromo (CYP) P450, que está envolvida na síntese e no metabolismo de uma escala de componentes celulares internos e externos. Nesses casos, os sintomas voltam na maioria dos pacientes quando a estatina é reiniciada⁴⁰.

Portanto, deve-se ter cuidado para equilibrar os eventuais benefícios clínicos *versus* os riscos na coadministração de medicamentos em pacientes idosos que fazem uso de estatinas¹⁰².

Tratamento infantil com estatinas

No início da década de 1990 já existia uma preocupação com o crescente aumento da dislipidemia infantil, sendo instituído, com isso, o Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (*National Cholesterol Education Program - NCEP*) em 1992, nos EUA¹⁰³. O objetivo era controlar os níveis de colesterol sanguíneo de crianças e adolescentes. Na ocasião surgiu a intenção de se prescrever estatinas para crianças, com a finalidade de evitar o subseqüente fator de risco para as doenças cardiovasculares na fase adulta¹⁰⁴.

Em 2010, uma equipe de pesquisadores, composta por um cardiologista renomado, publicou um artigo no *American Journal of Cardiology*¹⁰⁵ sugerindo que as estatinas deveriam ser oferecidas gratuitamente, acrescidas aos condimentos dos hambúrgueres feitos em lanchonetes. A finalidade era “eliminar” os efeitos prejudiciais causados por esse tipo de refeição¹⁰⁵. Os dados desse artigo foram duramente criticados por Demasi (2018)²², que considerou a sugestão infundada, até pelo fato de induzir outros profissionais a recomendarem a realização de exames em bebês e crianças para avaliação do colesterol e possível uso de estatinas. A possibilidade de se produzir “estatinas mastigáveis e saborizadas, a exemplo das gomas de mascar” para as crianças e de acrescentar a droga no abastecimento público de água somaram-se à lista de sugestões infundadas feitas na época²².

A pesquisa randomizada e controlada realizada por Eiland & Luttrell (2010)¹⁰⁴, com mais de 50 crianças diagnosticadas com hipercolesterolemia primária ou familiar, constatou que as estatinas foram eficazes na redução dos níveis de LDL, sendo razoavelmente bem toleradas em períodos de curto prazo. Os autores, porém, observaram alguns efeitos adversos bem comuns, como dor de cabeça, desconforto

gastrointestinal e mialgia¹⁰⁴.

Em meta-análise, Radaelli *et al.* (2018)¹⁰⁶ concluíram que o tratamento com estatina é eficiente na redução de lipídios em crianças com hipercolesterolemia familiar, sugerindo que devem ser realizados ensaios a longo prazo para estabelecer sua segurança¹⁰⁶. Por outro lado, Diamond *et al.* (2019)¹⁰⁷ criticam e advertem essa recomendação por vários motivos. Conforme demonstrado previamente por Ravnskov *et al.* (2018)⁹, existem muitas evidências de que o LDL elevado não é causa de doença coronária prematura, sendo essa situação, provavelmente, resultado de fatores relacionados à coagulação anormal nos inatos. Apenas uma pequena parcela dos acometidos com hipercolesterolemia familiar herdada tem esses fatores. Em média, esses indivíduos têm a mesma expectativa de vida de um indivíduo normal, já que o colesterol LDL elevado protege o organismo contra câncer e doenças infecciosas¹⁰⁸.

A informação de que os efeitos adversos do tratamento com estatinas são muito mais graves do que os descritos nos relatórios dos ensaios são difundido^{9,109}. Sendo assim, existe uma preocupação justificável de que o tratamento a longo prazo com estatinas em crianças com hipercolesterolemia familiar causará mais prejuízos do que benefícios¹⁰⁷. Além disso, o tratamento com estatinas pode ocasionar sérios riscos à saúde da criança, porque o colesterol é necessário para o desenvolvimento cerebral e é um precursor essencial para cofatores e hormônios, incluindo a vitamina D e todos os esteroides sexuais^{108,109}.

Estatinas e diabetes tipo 2

Indivíduos que fazem uso de estatinas podem apresentar um risco maior de hiperglicemia, resistência à insulina e diabetes tipo 2¹¹⁰. Estudos observacionais, ensaios clínicos e meta-análises indicam um risco acrescido de desenvolvimento de diabetes tipo 2 após tratamento prolongado^{57,111,112}, fato que aumenta o risco de DCV¹¹¹. Esse risco acrescido de desenvolvimento da diabetes tipo 2 tem correlação com o uso de estatinas por mais de dois anos¹¹³. Sua prevalência é de 7,03%, acometendo principalmente os idosos (>60 anos) e aqueles que utilizam altas doses de rosuvastatina¹¹².

A ação diabetogênica das estatinas ainda não foi esclarecida, sendo a interação de efeitos pancreáticos e periféricos na sua patogênese uma possibilidade¹¹¹. As estatinas lipofílicas são mais diabetogênicas do que as hidrofílicas. Isso porque as lipofílicas podem penetrar mais facilmente nas membranas das células extra-hepática, células β , adipócitos e nos músculos esqueléticos. As hidrofílicas, por sua vez, são mais hepatócitos específicos, porém menos suscetíveis a entrar nas células β ou nos adipócitos¹¹².

Galícia-Garcia *et al.* (2020)⁵⁷ apresentam algumas teorias bioquímicas para tentar explicar os mecanismos associados ao desenvolvimento da diabetes tipo 2 nos usuários de estatinas. Foi demonstrado que as estatinas podem prejudicar a sensibilidade e secreção insulínica

das células β do pâncreas e aumentar a resistência insulínica nos tecidos periféricos. Os mecanismos envolvidos nesses processos incluem, entre outros, a sinalização deficiente de Ca^{2+} nas células β , a desregulação do transportador de glicose GLUT-4 em adipócitos e a sinalização comprometida da insulina. Foi também mencionado que o impacto das estatinas na epigenética pode contribuir para o diabetes tipo 2, induzido por estatinas por meio da expressão diferencial de microRNAs⁵⁷.

Estudos randomizados e observacionais disponíveis e citados por Yandrapalli *et al.* (2019)¹¹¹ sugerem um risco aumentado de 10% a 45% de diabetes tipo 2 em usuários de estatinas, em comparação aos não usuários. Vários mecanismos celulares, moleculares, genéticos e estilo de vida têm sido estudados e discutidos como potenciais mecanismos subjacentes responsáveis por esse risco elevado¹¹¹.

Jende *et al.* (2019)¹¹⁴ estudaram a associação entre os níveis de colesterol sanguíneo com a destruição do nervo periférico em pacientes diabéticos tipo 2, identificando que a diminuição do colesterol sérico em pacientes com polineuropatia diabética está diretamente associada a um maior grau de lesões, assim como o declínio da velocidade e a amplitude da condução nervosa¹¹⁴. Leuschen *et al.* (2013)¹¹⁵ acompanharam 6.972 indivíduos, por um período de até seis anos, concluindo que o risco de cataratas ocular aumenta entre os usuários de estatinas (por 90 dias de uso) em comparação com os não usuários¹¹⁵.

Informações como essas auxiliam a decisão clínica de monitorar pacientes com diabetes tipo 2 que fazem uso de estatinas, com a finalidade de assegurar o diagnóstico precoce, a gestão adequada⁵⁷ e a relação risco-benefício do seu uso. A prevenção cardiovascular, nesse caso, deve ser criteriosamente ponderada¹¹⁵.

Declínio psíquico e cognitivo causado pelas estatinas

Existem provas de que o colesterol desempenha um importante papel no cérebro, liberando neurotransmissores nas sinapses. A redução de seus níveis, portanto, dificulta gravemente a atividade das membranas, inibindo a liberação dessas importantes moléculas¹¹⁶. Embora o cérebro seja responsável por apenas 2% do peso corporal, ele concentra 23% do colesterol total do corpo humano¹¹⁷. Para uma melhor função cognitiva são necessários níveis elevados de LDL, além de uma baixa razão entre triglicérides e HDL (triglicérides/HDL)⁸, conforme sugerido para a avaliação do risco cardíaco^{55,56}.

As estatinas são propensas a atravessar a barreira hematoencefálica e afetar o sistema nervoso central (SNC), de acordo com o grau de sua lipofilicidade (Tabela 3), provocando, com isso, alterações cerebrais de efeitos devastadores. Existe risco aumentado de depressão e ansiedade. A diminuição do colesterol, possivelmente, reduz os níveis de serotonina no cérebro, segundo demonstrações em insetos e peixes¹¹⁸, e comprometem a cognição⁵⁶. Muitas vezes são

observados efeitos adversos psiquiátricos, alterações no estado de humor, de personalidade e de comportamento, como ansiedade, irritabilidade, violência, agressão, humor deprimido, problemas de sono, incluindo pesadelos e, possivelmente, ideação suicida e a sua consumação¹¹⁸.

Golomb *et al.* (2004)¹¹⁹ relataram o registro de seis pacientes com transtornos de personalidade decorrentes do uso de estatinas, mostrando que situação foi prontamente resolvida após a interrupção do tratamento com a droga. Os pacientes apresentaram efeitos adversos conhecidos durante o uso de estatinas, a exemplo de manifestações graves de irritabilidade, incluindo impulsos homicidas, ameaça aos demais, raiva nas estradas/direção, geração de medo em membros da família e provocação de danos materiais. O relato desses casos indica que a irritabilidade severa pode ocorrer em alguns usuários de estatinas. Embora esse efeito adverso seja raro, é potencialmente fatal e deve ser avaliado com seriedade¹¹⁹.

O uso de estatina também é associado a um risco maior de doença de Parkinson, enquanto maiores concentrações de colesterol total são associadas a um risco menor. Nota-se que esses dados são incompatíveis com a hipótese de que as estatinas exercem efeito protetor contra o Parkinson, como tem sido defendida por algumas linhas de pesquisas¹²⁰.

A avaliação de diversos estudos realizado por Tan *et al.* (2019)¹²¹ demonstrou que de fato ocorre um declínio cognitivo associado às estatinas. O tratamento

mama em mulheres com idade entre 55 a 74 anos, tanto do carcinoma ductal invasivo (risco 1,83 vezes maior) quanto o carcinoma lobular invasivo (risco 1,97 vezes maior)¹²². Dados analisados por Hung *et al.* (2015)¹²³ traçam uma possível associação entre o uso regular de estatinas ao câncer de tireoide em pacientes do sexo feminino (idade de 40 a 69 anos). Com base nessa constatação, os autores recomendam que os médicos considerem os potenciais riscos promovidos por essa terapia durante o tratamento dessas pacientes¹²³. Em idosos, por sua vez, nota-se um aumento significativo no risco de câncer e doenças neurodegenerativas, além de um risco elevado de doenças infecciosas, comprometendo ainda mais a qualidade de vida dessas pessoas, comumente submetidas a tratamentos com as estatinas⁶⁹.

Efeitos pleiotrópicos das estatinas

Ensaio clínico randomizado, discutido previamente, não embasam a teoria lipídica e colocam em xeque o uso das estatinas, evidenciando, principalmente, seus potentes efeitos colaterais. Considerando-se o lucro significativo gerado por esses medicamentos, fabricantes e órgãos oficiais de saúde, no entanto, continuam exaustivamente em busca de novas ações farmacológicas e benefícios funcionais das estatinas para a saúde.

Tabela 3. Risco de miotoxicidade com estatinas dependendo do metabolismo hepático. Fonte: Fernandes *et al.* (2016)²⁴.

Metabolismo Hepático	Risco Alto		Risco Intermediário	Risco Baixo			
	Sinvastatina	Lovastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina	Fluvastatina	Pravastatina
CYP3A4	Maior	Maior	Maior	Menor		Menor	Menor
SLCO1B1	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
P-glicoproteína	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
Outros				CYP2C9	UGT1A3	CYP2C9	
Difusão ao músculo	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica	Intermediário	Hidrofílica

prolongado com estatinas é capaz de afetar a memória, especialmente em idosos, sendo os dados sobre esse tema cada vez mais divulgados. Os prováveis mecanismos associados a esses efeitos adversos incluem a redução da síntese de CoQ10⁸², com o consequente aumento do estresse oxidativo e a redução da energia cerebral, assim como a depleção da mielina do SNC pela inibição da síntese do colesterol. Os autores concluem que o declínio cognitivo induzido por estatinas é real, precisa ser reconhecido e requer mais estudos de prevenção e tratamento¹²¹.

Estatinas e câncer

Vários estudos sobre estatinas relataram um aumento na incidência de câncer. Alguns são abordados por Diamond & Ravnskov (2015)¹⁰⁹. Em indivíduos com níveis mais altos de colesterol, a incidência de câncer de fígado, mortalidade por cirrose hepática e por doença hepática foi considerada nula⁸. De fato, o LDL elevado protege contra câncer e doenças infecciosas¹⁰⁸.

O uso prolongado de estatinas (10 anos em média) foi associado a um aumento do risco de câncer de

Por isso, nas últimas décadas, tem-se investido fortemente em estudos sobre os efeitos e as propriedades pleiotrópicas das estatinas. “Pleiotropia” é originária do grego “pleion” (mais) e “tropos” (direção/via), que juntas significam “mais do que uma via”. Na farmacologia, o termo se aplica tanto aos efeitos benéficos quanto aos adversos de um agente farmacológico, excluindo aqueles para os quais a droga foi especificamente desenvolvida¹²⁴.

Nesse caso, além do seu principal efeito, associado à inibição da biossíntese do colesterol, defende-se que as estatinas também exercem ações terapêuticas por meio de mecanismos independentes de sua capacidade para diminuir o colesterol sérico. Os efeitos pleiotrópicos relatados são diversos, incluindo melhora da função cardiovascular, ação antioxidante, antiproliferativa, anti-inflamatória, antifibrótica, antitrombótica, imunomoduladora, anticâncer, melhora da formação óssea, ação neuroprotetora, proteção renal, melhora da disfunção endotelial, remodelação vascular, entre outros^{124,125}.

Muitos estudos defendem que as estatinas são

capazes de desempenhar um papel potencialmente protetor em várias doenças, fato confirmado em vários experimentos com modelos animais^{126,127,128}. Porém, muitos estudos também têm destacado o efeito prejudicial das estatinas e seu risco potencial de ocasionar as mesmas doenças^{126,127,128}. O conflito nesses resultados⁶¹, portanto, sugerem cautela com o uso pleiotrópico das estatinas.

Embora diversos efeitos apontem para os benefícios das estatinas, seu impacto nas demais propriedades biológicas oferece várias explicações para seus efeitos clínicos adversos. De forma geral, como ainda há falta de testes com dados prospectivos e controlados por placebos, randomizados e com modulação do risco relacionados à clínica, as estatinas não deveriam ser recomendadas como modalidade terapêutica primária para nenhuma condição.

Confiabilidade dos estudos que apoiam as estatinas

Para validar a teoria lipídica – que defende que redução de LDL diminui o risco de doenças cardiovasculares – as intervenções para redução de LDL devem ser eficazes. Considerando que muitos ensaios randomizados controlados não conseguiram comprovar um benefício consistente, deve-se questionar a validade dessa teoria^{4,129}. As estatinas, por exemplo, em nada contribuíram para reverter a alta incidência das doenças cardíacas, exercendo, além disso, efeitos colaterais graves. Embora existam muitos estudos sobre a ação das estatinas na redução no risco de doenças cardiovasculares, fortes indícios contrapõem essas constatações, indicando exagero na exposição dos benefícios e pouca abordagem sobre seus reais riscos⁴⁶. Na opinião de muitos pesquisadores, os estudos que valorizam os benefícios, em detrimento dos riscos, contam com análises estatísticas manipuladas e enganosas^{9,14,16,22,109,129,130,131}. Incluem-se, nesse contexto, diversos cientistas mundiais, incluindo integrantes da *The International Network of Cholesterol Sceptics* (THINCS), a Rede Internacional de Céticos do Colesterol^{26,75}.

Foi com base nas constatações desses mesmos cientistas que, por décadas, quantias enormes de dinheiro foram gastas em defesa da teoria lipídica. Com isso, áreas de pesquisa promissoras foram negligenciadas, produtores e fabricantes mundial de ração animal sofreram economicamente e milhões de pessoas induzidas a consumir uma dieta baixa em gorduras saudáveis e medicamentos com potenciais efeitos adversos²⁶.

Nota-se em grande parte dos estudos de meta-análise favoráveis às estatinas que a qualidade da coleta e a interpretação dos dados são deficitárias, tornando as conclusões irrelevantes e confusas. Muitas sugerem a necessidade de pesquisas posteriores para a obtenção de novas comprovações. Os erros incluem a confiança nos sintomas autorrelatados, que são mal definidos, com ausência de avaliação clínica dos sintomas e da função muscular e definições sem sentido, com base no

nível da CK e não na patologia²³. Meta-análises são técnicas excelentes e valiosas para auxiliar na tomada de decisões¹⁶, mas podem falhar quando os dados alimentados não são confiáveis. Uma quantidade aparentemente vasta de dados, devido a falha na coleta e concepção, oferece poucas informações sobre a natureza e frequência dos possíveis problemas musculares induzidos pelas estatinas²³. Para determinar a melhor evidência disponível, os ensaios clínicos individuais precisam ser examinados, assegurando que as falhas de concepção e a parcialidade sejam adequadamente consideradas¹⁶.

Muitos dados não computados (dados brutos) de pesquisas já realizadas sobre a eficácia e segurança das estatinas estão sendo mantidos em segredo e não submetidos à avaliação científica²². Achados sobre os efeitos adversos das estatinas foram sub-relatados, não divulgados ao público, tratando-se, portanto, de uma farsa científica⁶⁹. Essa falta de transparência tem gerado desconfiança pública. Médicos e pacientes estão sendo enganados sobre a verdadeira ação das estatinas no organismo, o que torna urgente a publicação dos dados originais dos ensaios clínicos^{22,46}. Infelizmente, os profissionais de saúde não dispõem de tempo suficiente para estudar a questão do colesterol, deixando-os simplesmente aceitar as informações fornecidas pela indústria farmacêutica⁸.

Em editorial, o *New England Journal of Medicine* destacou que o ensaio IMPROVE-IT com ezetimiba forneceu a prova de que a redução do LDL diminui o risco de doença coronariana^{132,133}. Porém, esse ensaio, na realidade, não relatou nenhum benefício da ezetimiba, contra a mortalidade, mas sim uma redução estatisticamente significativa de eventos cardiovasculares combinados após acompanhamento médico pelo período de seis anos. Com base nos dados publicados nesse ensaio, DuBroff *et al.* (2020)⁴ calcularam que 56 indivíduos precisam ser tratados durante seis anos para prevenir um evento cardiovascular⁴. Isso significa que 55 de 56 pacientes tratados com ezetimiba durante seis anos não apresentaram nenhum benefício cardiovascular aparente, mesmo apresentando níveis de LDL significativamente reduzidos¹³⁴.

Geralmente, a metodologia estatística utilizada por muitos autores para apresentar resultados e conclusões, a exemplo dos estudos sobre estatinas, enfoca a diminuição do risco com números “relativos”, enquanto que o correto, conforme Diamond & Ravnskov (2015, 2017)^{109,130} deveria ser a apresentação de números “absolutos”, mais apropriada para não incorrer em enganos. Esse recurso estatístico é usado para criar resultados mais impactantes, assim como os do estudo de Sever *et al.* (2003)¹³⁵, que comparou a efetividade da atorvastatina com o placebo (Figura 6).

A Figura 6 mostra o caso discutido por Diamond & Ravnskov (2017)¹³⁰ e Ravnskov *et al.* (2018)⁹, em que os dados do ensaio *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA)¹³⁵ mostram a porcentagem de pacientes que não

sofreram eventos cardiovasculares, comparando o uso de atorvastatina 10 mg (Lipitor) *versus* placebo. Na publicação original de Sever *et al.* (2003)¹³⁵, os resultados apontam para uma redução de 36% dos eventos cardíacos promovida pela atorvastatina, em comparação ao placebo¹³⁵. Esse benefício, porém, pode ser considerado inexpressivo, se levar em conta que somente 3% dos indivíduos do grupo placebo sofreram um evento cardíaco *versus* 1,9% do grupo atorvastatina. Os autores calcularam o valor relativo considerando a diferença de 3% para 1,9% ($3-1,9=1,1$) e estabeleceram que essa diferença de 1,1 representou 36,6% de 3. Na realidade, o tratamento com atorvastatina promovido durante o ensaio evitou apenas a diferença absoluta de eventos, sendo no caso 1,1 indivíduo para cada 100 tratados durante o período de 3,3 anos^{9,130}. Esses resultados manipulados e enganosos foram intensamente usados em propagandas comerciais do Lipitor¹⁰⁹, conforme apresentado na Figura 7.

Numerosos peritos da área de epidemiologia e estatística têm condenado esse formato de apresentação, tanto pela falta de transparência quanto pelo exagero na divulgação dos números. Apesar da crítica generalizada, os diretores dos ensaios e os seus patrocinadores têm mantido a estratégia de divulgar exclusivamente os resultados relativos dos estudos^{9,130}. O conceito de risco relativo “é sem sentido, pois não tem qualquer relação matemática com a realidade; a única razão concebível para utilizá-lo é exagerar relações triviais”¹³⁰ e estimular a prescrição de estatinas à indivíduos saudáveis com baixo risco de doenças cardíacas⁴⁶.

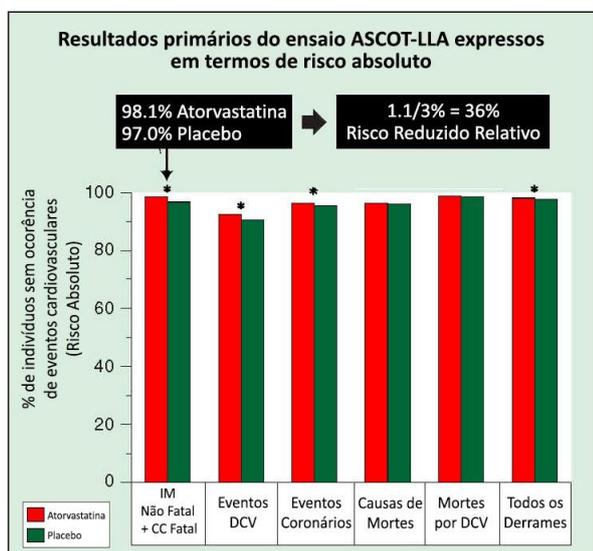


Figura 6. Dados do ensaio *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOTT-LLA)¹³⁵ representando a porcentagem de pacientes que não apresentaram eventos cardiovasculares, comparando o uso de atorvastatina (vermelho) *versus* placebo (verde). Em sua publicação original, Sever *et al.* (2003)¹³⁵ planejaram o estudo para durar cinco anos, mas o encerraram em 3,3 anos. O resultado foi expresso em 36,6% de redução dos eventos cardíacos em comparação ao placebo. No entanto, o benefício foi inexpressivo, pois no grupo placebo apenas 3% sofreram um evento cardíaco *versus* 1,9% no grupo atorvastatina (10 mg). Os autores calcularam o valor relativo considerando a diferença de 3% para 1,9% ($3-1,9=1,1$) e consideraram que essa

diferença, de 1,1%, representou 36,6% de 3. Sendo assim, durante o tratamento de 3,3 anos, o evento cardíaco foi evitado em apenas 1 indivíduo em 100 com o uso da atorvastatina. *Diferenças de grupo estatisticamente significativas com base na redução do risco relativo. DCV: Doença Cardiovascular; IM: Infarto do Miocárdio; CC: Cardiopatias congênitas. Adaptado conforme apresentado por Sever *et al.* (2003)¹³⁵ e Diamond & Ravnskov (2015)¹⁰⁹.

Conforme mencionado anteriormente, Heilesen (2020)¹⁶ analisou criteriosamente a meta-análise publicada pela AHA⁷², que ajudou a sustentar as atuais orientações dietéticas e identificou que muitos estudos não estabeleceram uma associação entre consumo de ácidos graxos saturados e doença cardíaca, enquanto as meta-análises de ensaios controlados aleatórios eram inconsistentes e tendiam a mostrar uma falta de associação. Além disso, os ensaios apresentaram falhas de concepções metodológicas e não cumpriram todos os critérios de inclusão pré-definidos. Os ensaios CORE publicados por Eckel *et al.* (2014)⁷², que foram usados como referência pela AHA, para a recomendação de limitar os ácidos graxos saturados para a prevenção de doenças cardíacas, portanto, continham falhas de concepção e de metodologia, tornando essas orientações dietéticas exageradas, com necessidade de reavaliação evidente¹⁶.

* Isso significa que em um grande estudo clínico, 3% dos pacientes que tomaram uma pílula de açúcar ou placebo tiveram ataque cardíaco quando comparados aos 2% de pacientes que tomaram Lipitor (Atorvastatina).

Figura 7. Propaganda utilizada para promover as vantagens do uso da atorvastatina (Lipitor), alegando reduzir em 36% o risco de ataque cardíaco em pacientes. Entretanto, é possível notar que os dados absolutos foram minimizados na parte inferior do anúncio conforme tradução na figura (distinguido pelo asterisco *). Adaptado conforme apresentado por Diamond & Ravnskov (2015)¹⁰⁹.

Segundo Ioannidis (2017)¹³⁶, existe uma confusão e desinformação médica que compreende alguns problemas principais¹³⁶:

- Muitas pesquisas médicas publicadas não são confiáveis ou têm confiabilidade incerta, não oferecem benefícios aos pacientes ou não são úteis para os tomadores de decisões;
- A maioria dos profissionais de saúde não está ciente desse problema;
- Os profissionais também não possuem as habilidades necessárias para avaliar a confiabilidade e a utilidade das evidências médicas;

- Os pacientes e suas famílias frequentemente carecem de evidências médicas relevantes e precisas e de orientação especializada no momento da tomada das decisões médicas¹³⁶.

Em adendo, Jefferson *et al.* (2020)¹³⁷ afirma que não existe um arquivo facilmente acessível contendo as informações sobre a aprovação de licenciamento das estatinas ou um local central para a conservação dos dados dos ensaios. Esse é um modelo insustentável e não serve ao público em geral e aos pesquisadores¹³⁷.

De acordo com Howick *et al.* (2020)¹³⁸, as revisões sistemáticas atualizadas sugerem que apenas uma minoria dos resultados das intervenções de saúde é apoiada por evidências de alta qualidade¹³⁸. Aumentar a confiabilidade das evidências já disponíveis pode não ser uma meta eminentemente alcançável. Os esforços, portanto, devem se concentrar nos profissionais de saúde, que devem ter acesso às limitações das evidências, desenvolver uma análise mais crítica dos dados e aprimorar suas habilidades de comunicação e uma melhor tomada de decisão. Esforços semelhantes podem ser necessários para atingir também pacientes, jornalistas, formadores de opiniões e das políticas, o público leigo e outras partes interessadas da saúde¹³⁶.

Existe um número significativo de pacientes vasculares de alto risco para os quais se justifica o uso das estatinas. Porém, o profissional de saúde precisa estar ciente da real necessidade de administrar esses medicamentos em pacientes com patologias e comorbidades específicas, devendo considerar o manejo alternativo, incluindo a dieta e outras opções de tratamento com diretrizes de precaução²³.

Como as evidências científicas que apoiam a campanha contra o colesterol são questionáveis, muitos cientistas defendem que esse processo deve ser interrompido o mais rápido possível²⁶, assim como reavaliada a recomendação da AHA sobre a limitação de ácidos graxos saturados para a prevenção de doenças cardíacas¹⁶.

Suplementações sugeridas aos usuários de estatinas

Como o uso de estatinas causam a depleção de uma série de nutrientes importantes no organismo, é recomendado aos usuários alguns importantes suplementos, com o objetivo de restaurar a homeostase^{139,140}:

- Ubiquinol: a versão reduzida da CoQ10;
- Folato: na forma de 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF). Deve-se evitar o ácido fólico (a versão sintética do folato), pois ele é oxidado e necessita de muita capacidade antioxidante do fígado para transformá-lo em folato.
- Vitamina C: preferencialmente, deve-se ingerir alimentos ricos em vitamina C e a suplementação extra poderá ser evitada, a não ser em casos patológicos necessários. A versão lipossomal da vitamina C é muito eficaz e pode ajudar a evitar

eventuais reações alérgicas, quando ingerida em grandes quantidades;

- Selênio: a maioria das pessoas precisa fazer suplementação de selênio, principalmente os usuários de estatinas, pois esses medicamentos causam depleção das proteínas selênio-dependentes;
- Lecitina: para fins de reestruturação dos fosfolípidos de membranas é preferível a suplementação com a lecitina na forma lipossomal. Opção alternativa é a ingestão regular de ovos orgânicos, pois eles são ricos em fosfatidilcolina. Quando do uso da suplementação, é importante se certificar que não se trata de lecitina de soja geneticamente modificada. Uma alternativa mais segura é a lecitina de girassol orgânica;
- Gorduras ômega-3 de origem animal: suas fontes ideais incluem pequenos peixes gordurosos de alto-mar e carne de animais que se alimentam de pastagens. Evitar os peixes de tamanho grande é necessário, pois eles podem estar contaminados com metais pesados;
- D-Ribose: estimula a imediata produção de ATP (energia) e precisa ser suplementada, pois as estatinas interferem no seu metabolismo;
- Magnésio: a maioria das pessoas tem deficiência de magnésio e o risco de sua falta é maior nos usuários de estatinas.
- Ácido alfa-lipoico: importante composto organossulfurado, repositório de enxofre, com impressionante benefício para a metilação celular;
- Vitamina K2: as estatinas bloqueiam a via da K2 e prejudicam a absorção dessa vitamina. A vitamina K2 é importante para a prevenção da calcificação arterial, pois ajuda a transportar o cálcio dos tecidos moles para os dentes e ossos;
- Pirroloquinolina-quinona (metoxatina): ajuda a melhorar a função mitocondrial. É comumente conhecida como PQQ e a sua funcionalidade é semelhante à CoQ10^{139,140}.

4. CONCLUSÃO

A despeito de a ciência não ter conseguido comprovar a teoria lipídica como sendo a causa das doenças cardiovasculares, instituições médicas e dietéticas continuam em sua defesa. Em decorrência, milhões de dólares têm sido despendidos pela população mundial com o uso de estatinas e outras drogas correlatas, com o objetivo de diminuir o LDL sanguíneo, em atendimento às orientações farmacológicas oficiais.

As estatinas oferecem potenciais riscos de efeitos colaterais, principalmente os musculares, além de várias comorbidades e agravantes comprovados. Essas informações têm sido sub-relatadas e não divulgadas ao público, caracterizando uma farsa científica e de grande interesse econômico.

Na maioria dos campos da ciência, a existência de evidências contraditórias geralmente leva a uma mudança de paradigma ou a modificação da teoria em

questão. Nesse caso, a evidência contraditória tem sido amplamente ignorada, simplesmente porque não se encaixa no paradigma vigente e é premente e significativo que esta questão seja reavaliada.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Ribeiro LGT, Olivo R. O mito das gorduras saturadas e do colesterol: seis décadas de enganação que têm prejudicado a saúde e o bem-estar das pessoas - parte 1: desvendando o mito. *Braz J Surg Clin Res* 2019. 27(2):52-65.
- [2] Olivo R, Ribeiro LGT. Desvendando o paradigma das gorduras saturadas e do colesterol: importância bioquímica e fisiológica e algumas consequências patológicas da falta dessas moléculas – parte 2: desvendando o mito. *Braz J Surg Clin Res* 2019. 29(1):86-103.
- [3] Ribeiro LGT, Olivo R. Desvendando o paradigma das gorduras saturadas e do colesterol: inflamações crônicas causadas por ômega-6, gorduras trans e peroxidação lipídica – parte 3: desvendando o mito. *Braz J Surg Clin Res* 2020. 31(2):76-95.
- [4] DuBroff R, Malhotra A, de Lorgeril M. Hit or miss: the new cholesterol targets. *BMJ Evid Based Med* 2020. (Ahead of print)
- [5] AHA - American Heart Association. Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018. 139:1082-1143.
- [6] Malhotra A. Saturated fat is not the major issue. *BMJ*: 2014. 348:g3332.
- [7] Souza RJD, Mente A, Maroleanu A, *et al.* Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015. 351:h3978.
- [8] Hamazaki T, Okuyama H, Ogushi Y, *et al.* Towards a paradigm shift in cholesterol treatment. A re-examination of the cholesterol issue in Japan. *Ann Nutr Metab* 2015. 66(Suppl 4):1-116.
- [9] Ravnskov U, Lorgeril MD, Diamond DM, *et al.* LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018. 11(10):959-970.
- [10] Okuyama H, Hamazaki T, Hama R, *et al.* A critical review of the consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel 2017. *Pharmacology* 2018. 101(3-4):184-218.
- [11] DuBroff R. A reappraisal of the lipid hypothesis. *Am J Med* 2018. 131:993-997.
- [12] Thornley S, Schofield G, Zinn C, *et al.* How reliable is the statistical evidence for limiting saturated fat intake? A fresh look at the influential Hooper meta-analysis. *Intern Med J* 2019. 49(11):1418-1424.
- [13] Harcombe Z. US dietary guidelines: is saturated fat a nutrient of concern? *Br J Sports Med* 2018. 53(22):1393-1396.
- [14] Mercola J. New research confirms statins are colossal waste of money. 2020. [Articles.mercola.com](https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2020/08/26/have-statin-reduced-heart-disease.aspx) [acesso 20 set. 2020] Disponível em: <https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2020/08/26/have-statin-reduced-heart-disease.aspx>
- [15] Astrup A, Magkos F, Bier DM, *et al.* Saturated fats and health: A reassessment and proposal for food-based recommendations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020. 76(7):844-857.
- [16] Heileson JL. Dietary saturated fat and heart disease: a narrative review. *Nutr Rev* 2020. 78(6):474-485.
- [17] Ribeiro LGT, Olivo R Paradigma das gorduras saturadas e do colesterol parte 4: inflamações crônica causada por carboidratos - parte 4: desvendando o mito. *Braz J Surg Clin Res* 2020. 32(2):59-78.
- [18] Bouitbir J, Sanvee GM, Panajatovic MV, *et al.* Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res* 2020. 154:104201.
- [19] Reiner Z, Catapano AL, Backer GD, *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) Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *European Heart Journal* 2011. 32:1769-1818.
- [20] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019. 139:e1082-1143.
- [21] Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020. 41:111-188.
- [22] Demasi M. Statin wars: have we been misled about the evidence? A narrative review. *Br J Sports Med* 2018. 52(14):905-909.
- [23] Hilton-Jones D. Statin-related myopathies. *Pract Neurol* 2018; 18(2):97-105.
- [24] Fernandes V, Santos MJ, Pérez A. Statin-related myotoxicity. *Endocrinol Nutr* 2016. 63(5):239-249.
- [25] Kristensen ML, Christensen PM 1, Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open* 2015. 5(9):e007118.

- [26] Thincs, The International Network of Cholesterol Skeptics 2020. [acesso 13 out 2020] Disponível em: www.thincs.org.
- [27] Fookes C. Statins for high cholesterol: Are the benefits worth the risk? Drugs.com 2018. [acesso 03 nov. 2020] Disponível em: <https://www.drugs.com/article/statins-benefits-and-risks.html>
- [28] Ramakumari N, Indumathi B, Katkam SK, *et al.* Impact of pharmacogenetics on statin-induced myopathy in South-Indian subjects. *Indian Heart J* 2018. 70(Suppl 3):S120-S125.
- [29] Balestrino M, Adriano E. Beyond sports: Efficacy and safety of creatine supplementation in pathological or parapsychological conditions of brain and muscle. *Med Res Rev* 2019. 39(6):2427-2459.
- [30] Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2017. 109(2): 1-92.
- [31] Ferrari F, Stein R, Motta MT, *et al.* PCSK9 inhibitors: clinical relevance, molecular mechanisms, and safety in clinical practice. *Arq Bras Cardiol* 2019. 112(4).
- [32] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, *et al.* European atherosclerosis society consensus panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013. 34:3478-3490.
- [33] Azemawah V, Movahed MR, Centuori P, *et al.* State of the art comprehensive review of individual statins, their differences, pharmacology, and clinical implications. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019. 33(5):625-639.
- [34] U.S. Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: Preventive medication. 2016. [acesso 31 out. 2020] Disponível em: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/statin-use-in-adults-preventive-medication>
- [35] Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, *et al.* Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ* 2004. 328(7436):385-386.
- [36] Jacobson TA. NLA Task force on statin safety - 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014. 8(3 Suppl):S1-4.
- [37] Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, *et al.* Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003-2012. *NCHS Data Brief* 2014. 177:1-8.
- [38] Wallach-Kildemoes H, Stovring H, Hansen EH, *et al.* Statin prescribing according to gender, age and indication: what about the benefit risk balance? *J Eval Clin Pract* 2016. 22(2):235-246.
- [39] Harcombe Z. Myths & facts. Dr. Zoë Harcombe Ph.D. 2020. [acesso em 06.nov 2020] Disponível em: <https://www.zoeharcombe.com/the-knowledge/>
- [40] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, *et al.* Statin associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015. 36(17):1012-1022.
- [41] Nilsson S, Mölstad S, Karlberg C, *et al.* No connection between the level of exposition to statins in the population and the incidence/mortality of acute myocardial infarction: an ecological study based on Sweden's municipalities. *J Negat Results Biomed* 2011. 10:6.
- [42] Laleman N, Henrard S, van den Akker M, *et al.* Time trends in statin use and incidence of recurrent cardiovascular events in secondary prevention between 1999 and 2013: A registry-based study. *BMC Cardiovasc Disord* 2018. 18(1):209.
- [43] Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng C, *et al.* Is there gluttony in the time of statins? Different time trends of caloric and fat intake between statin-users and non-users among US adults. *JAMA Intern Med* 2014. 174(7):1038-1045.
- [44] Korhonen MJ, Pentti J, Hartikainen J, *et al.* Lifestyle changes in relation to initiation of antihypertensive and lipid-lowering medication: a cohort study. *J Am Heart Assoc* 2020. 9(4):e014168.
- [45] Farrer S. Beyond statins: emerging evidence for HDL-Increasing therapies and diet in treating cardiovascular disease. *Adv Prev Med* 2018. 2018:6024747.
- [46] Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, *et al.* Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: Pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015. 8(2):189-199.
- [47] Malhotra A. Do statins really work? Who benefits? Who has the power to cover up the side effects? *European Scientist*. 2019. [acesso 30 out. 2020] Disponível em: https://www.europeanscientist.com/en/features/do-statins-really-work-who-benefits-who-has-the-power-to-cover-up-the-side-effects/#_ftn8
- [48] Kendrick M. We've spent a trillion dollars on statins to lower cholesterol, yet cardiovascular deaths have gone up - it's achieved nothing. 2020. [acesso 20 set. 2020] Disponível em: <https://www.rt.com/op-ed/497065-cholesterol-statins-cardiovascular-disease/>
- [49] Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, *et al.* National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: insights from the Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA Cardiol* 2017. 2:56-65.
- [50] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, *et al.* Heart

- disease and stroke statistics - 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019. 139:e56-e28.
- [51] Shah NS, Lloyd-Jones DM, O'Flaherty M, *et al.* Trends in cardiometabolic mortality in the United States, 1999-2017. *JAMA* 2019. 322(8):780-782.
- [52] Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, *et al.* Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011. 123(8):933-944.
- [53] CDC, Centers For Disease Control and Prevention. Heart Disease Facts. 2020. [acesso: 31 out 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>.
- [54] Kendrick M. Statin nation, the documentary. 2020. [acesso 04 nov 2020] Disponível em: <https://drmalcolmkendrick.org/statin-nation-the-documentary/>.
- [55] Luz PL, Favarato D, Faria-Neto Jr. JR, *et al.* High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics* 2008. 63(4):427-432.
- [56] Mercola J. Statins trigger brain changes with devastating effects. 2020. [Articles.mercola.com](https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2020/01/29/statin-devastating-effects-on-brain.aspx) [acesso 30 out. 2020] Disponível em: <https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2020/01/29/statin-devastating-effects-on-brain.aspx>
- [57] Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, *et al.* Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: From clinical evidence to mechanistic insights. *Int J Mol Sci* 2020. 21(13):4725.
- [58] Souich PD, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol Ther* 2017. 175:1-16.
- [59] Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: From plaques to genes to statins. *Cell Press* 2015. 161(1):161-172.
- [60] Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, *et al.* A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One* 2012. 7(8):e42866.
- [61] Irwin JC, Fenning AS, Vella RK. Statins with different lipophilic indices exert distinct effects on skeletal, cardiac and vascular smooth muscle. *Life Sci* 2020. 242:117225.
- [62] Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, *et al.* Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy - implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf* 2010. 33:171-187.
- [63] DuBroff R, Lorgier M. Cholesterol confusion and statin controversy. *World J Cardiol* 2015. 7(7):404-409.
- [64] U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. USDA and HHS Announce New Step Toward Added Transparency in Development of 2020-2025 Dietary Guidelines. Washington: 2018. U.S. Department of Agriculture. [acesso 18 out. 2020] Disponível em: <https://www.fns.usda.gov/pressrelease/2018/004418>.
- [65] Kang ZQ, Yang Y, Xiao B. Dietary saturated fat intake and risk of stroke: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020. 30(2):179-189.
- [66] Sinatra ST. 10 common heart health myths debunked. 2019. Dr. Sinatra: America's Integrative Cardiologist. [acesso 31 jan. 2019] Disponível em: <https://www.drsinatra.com/10-common-heart-health-myths-debunked>
- [67] Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: Cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids* 2010. 45(10):907-914.
- [68] Diamond DM. Rebuttal to: People's pharmacy guest dispenses bad advice on statins. 2016. Department of Psychology. [acesso 29 out. 2020] Disponível em: <http://psychology.usf.edu/faculty/data/ddiamond/rebuttal/>
- [69] Sultan S, Hynes N. The ugly side of statins. Systemic appraisal of the contemporary un-known unknowns. *Rev J Endocr Metab Disord* 2013. 3(3):179-185.
- [70] Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, *et al.* Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ* 2016. 353:i1246.
- [71] Frantz Jr ID, Dawson EA, Ashman PL, *et al.* Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis* 1989. 9(1):129-135.
- [72] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014. 63:2960-2984.
- [73] Kendrick M. The great cholesterol con, the truth about what really causes heart disease and how to avoid it. 1ª ed. London: John Blake Publishing. 2007.
- [74] Malhotra A, O'Neill D. The pioppi diet: A 21-day lifestyle plan. 3ª ed. Vauxhall. Penguin Randomhouse. 2017.
- [75] Rosch PJ. Fat and cholesterol don't cause heart attacks and statins are not the solution. Cwmbran: Columbus Publishing. 2016.
- [76] Teicholz N. The big fat surprise, why butter, meat, and cheese belong in a healthy diet. New York: Simon & Schuster Paperback. 2014.
- [77] Saladino P. The carnivore code. New York: Houghton Mifflin Harcourt. 2020.
- [78] Okuyama H, Langsjoen PH, Langsjoen AM, *et al.* Industrial control of guidelines for lipid nutrition. In: Rosch PJ. Fat and cholesterol don't cause

- heart attacks and statins are not the solution. Cwmbran: Columbus Publishing. 2016.
- [79] Maghsoodi N, Wierzbicki AS. Statin myopathy: Over-rated and under-treated? *Curr. Opin. Cardiol* 2016. 31 (4):417-425.
- [80] Berent T, Berent R, Steiner S, *et al.* Statin-induced muscular side effects at rest and exercise - An anatomical mapping. *Atheroscler Suppl* 2019; 40:73-78.
- [81] DiNicolantonio J, Bhutani J, McCarty MF, *et al.* Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: A review of the literature. *Open Heart* 2015. 2(1):e000326.
- [82] Rundek T, Naini A, Sacco R, *et al.* Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch Neurol* 2004. 61(6):889-892.
- [83] Gurha N, Rehan HS, Yadav M, *et al.* Association of statin induced reduction in serum coenzyme Q10 level and conduction deficits in motor and sensory nerves: An observational cross-sectional study. *Clin Neurol Neurosurg* 2020. 196:106046.
- [84] Olivo R. Carne PSE em frangos. [tese] São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. 1999.
- [85] Olivo R, Soares AL, Ida EI, *et al.* Dietary vitamin E inhibits poultry PSE and improves meat function properties. *J Food Biochem* 2001. 25(4):271-284.
- [86] Soares AL, Ida EI, Miyamoto S, *et al.* Phospholipase A2 activity in poultry PSE, pale, soft, exudative, meat. *J Food Biochem* 2003. 27(4):309-320.
- [87] MedlinePlus Medical Encyclopedia. Creatine phosphokinase test. PUBMED & ADAM: 2019. [acesso 16 out. 2020] Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/003503.htm>.
- [88] Bohlmeyer TJ, Wu AH, Perryman MB. Evaluation of laboratory tests as a guide to diagnosis and therapy of myositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994. 20:845-856.
- [89] Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, *et al.* The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8 (3 Suppl):S58-71.
- [90] Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol* 2004. 57(4):525-528.
- [91] Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Statins and skeletal muscles toxicity: from clinical trials to everyday practice. *Pharmacol Res* 2014. 88:107-113.
- [92] Food and Drug Administration. FDA Drug safety communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. *Drug Safety and Availability* 2011. [acesso 23 out. 2020] Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-restrictions-contraindications-and-dose-limitations-zocor>.
- [93] Tuchscherer RM, Nair K, Ghushchyan V, *et al.* Simvastatin prescribing patterns before and after FDA dosing restrictions: a retrospective analysis of a large healthcare claims database. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015. 15(1):27-34.
- [94] Saber-Ayad M, Manzoor S, El-Serafi A, *et al.* Statin-induced myopathy SLCO1B1 521T>C is associated with prediabetes, high body mass index and normal lipid profile in Emirati population. *Diabetes Res Clin Pract* 2018. 139:272-277.
- [95] Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, *et al.* Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005. 165:2671-2676.
- [96] Saleh Y, Herzallah K, Hassanein M, *et al.* Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy: An uncommon complication of a commonly used medication. *J Saudi Heart Assoc* 2019. 31(4):269-272.
- [97] Wu Y, Lach B, Provias JP, *et al.* Statin-associated autoimmune myopathies: a pathophysiologic spectrum. *Can J Neurol Sci* 2014. 41(5):638-647.
- [98] The Search Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin induced myopathy - a genomewide study. *N Engl J Med* 2008. 359:789-799.
- [99] Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, *et al.* Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics Pers Med* 2016. 9:97-106.
- [100] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013. 34:1279-1291.
- [101] Lee E, Ryan S, Birmingham B, *et al.* Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin Pharmacol Ther* 2005. 78:330-341.
- [102] Damiani I, Corsini A, Bellosta S. Potential statin drug interactions in elderly patients: A review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020 (Ahead of print).
- [103] NCEP - National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992. 89:495-501.
- [104] Eiland LS, Luttrell PK. Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010. 15(3):160-172.

- [105] Ferenczi EA, Asaria P, Hughes AD, *et al.* Can a statin neutralize the cardiovascular risk of unhealthy dietary choices? *Am J Cardiol* 2010. 106:587-592.
- [106] Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, *et al.* Statin treatments and dosages in children with familial hypercholesterolemia: Meta-analysis. *Arq Bras Cardiol* 2018. 111(6):810-821.
- [107] Diamond DM, Ravnskov U, Lorgeril M. Do not treat children with statins. *Arq Bras Cardiol* 2019. 112(3):324-325.
- [108] Ravnskov U, de Lorgeril M, Kendrick M, *et al.* Inborn coagulation factors are more important cardiovascular risk factors than high LDL-cholesterol in familial hypercholesterolemia. *Med Hypotheses* 2018. 121:60-63.
- [109] Diamond DM, Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015. 8(2):201-210.
- [110] Ahmadizar F, Ochoa-Rosales C, Glisic M, *et al.* Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 2019. 85(5):993-1002.
- [111] Yandrapalli S, Malik A, Guber K, *et al.* Statins and the potential for higher diabetes mellitus risk. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019. 12(9):825-830.
- [112] Roy R, Ajithan A, Joseph A, *et al.* Statin-induced new onset of diabetes in dyslipidemic patients: a retrospective study. *Postgrad Med* 2019. 131(6):383-387.
- [113] Zigmont VA, Shoben AB, Lu B, *et al.* Statin users have an elevated risk of dysglycemia and new-onset-diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2019. 35(8):e3189.
- [114] Jende JME, Groener JB, Rother C, *et al.* Association of serum cholesterol levels with peripheral nerve damage in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open* 2019. 2(5):e194798.
- [115] Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, *et al.* Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmol* 2013. 131(11):1427-1434.
- [116] Shin, Y. Cholesterol, statins, and brain function: A hypothesis from a molecular perspective. *IBC* 2009. 1(1):1-3.
- [117] Dietschy JM. Central nervous system: Cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration. *Biol Chem* 2009. 390(4):287-293.
- [118] Cham S, Koslik HJ, Golomb BA. Mood, personality, and behavior changes during treatment with statins: A case series. *Drug Saf Case Rep* 2016. 3(1):1.
- [119] Golomb BA, Kane T, Dimsdale JE. Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. *Q J Med* 2004. 97(4):229-235.
- [120] Huang X, Alonso A, Guo X, *et al.* Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2015. 30(4):552-559.
- [121] Tan B, Rosenfeldt F, Ou R, *et al.* Evidence and mechanisms for statin-induced cognitive decline. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019. 12(5):397-406.
- [122] McDougall JA, Malone KE, Daling JR, *et al.* Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55 to 74 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013. 22(9):1529-1537.
- [123] Hung SH, Lin HC, Chung SD. Statin use and thyroid cancer: a population-based case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015. 83(1):111-116.
- [124] Ahmadi M, Amiri S, Pecic S, *et al.* Pleiotropic effects of statins: A focus on cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020. 1866(12):165968.
- [125] Bedi O, Dhawan V, Sharma PL, *et al.* Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016. 389(7):695-712.
- [126] de Jong HJI, Cohen Tervaert JW, Lalmohamed A, *et al.* Pattern of risks of rheumatoid arthritis among patients using statins: a cohort study with the clinical practice research datalink. *PLoS ONE* 2018. 13(2):e0193297.
- [127] Wang J, Dong J, Yang J, *et al.* Association between statin use and incidence or progression of osteoarthritis: meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis Cartilage* 2020. 28(9):1170-1179.
- [128] Myasoedova E, Karmacharya P, Duarte-Garcia A, *et al.* Effect of statin use on the risk of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2020. S0049-0172(20)30081-0. (Online ahead of print).
- [129] DuBroff R. Cholesterol paradox: A correlate does not a surrogate make. *BMJ Evid Based Med* 2017. 22:15-19.
- [130] Diamond DM, Ravnskov U. Additional commentary on deception in statin research. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017. 10(12):1411-1412.
- [131] DuBroff R. Confirmation bias, conflicts of interest and cholesterol guidance: can we trust expert opinions? *QJM* 2018. 111:687-689. (DUBROFF, 2018a)
- [132] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015. 372:2387-2397.
- [133] Jarcho JA, Keaney JF. Proof that lower is better - LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med* 2015. 372:2448-2450.
- [134] Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: A clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995. 310:452-454.
- [135] Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have

average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003. 361:1149-1158.

- [136] Ioannidis JPA, Stuart ME, Brownlee S, *et al.* How to survive the medical misinformation mess. *Eur J Clin Invest* 2017. 47(11):795-802.
- [137] Jefferson T, Demasi M, Doshi P. Statins for primary prevention: what is the regulator's role?. *BMJ* 2020. 111321.
- [138] Howick J, Koletsi D, Pandis N, *et al.* The quality of evidence for medical interventions does not improve or worsen: a metaepidemiological study of Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol* 2020. 126:154-159.
- [139] Graveline D. The dark side of statins: Plus: The wonder of cholesterol. 1° ed. Leicester: Spacedoc Media. 2017.
- [140] Mercola J. How statins, pesticides and wireless radiation affect your heart health. *Articles.mercola.com* [acesso 08 set. 2020] Disponível em: <https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2018/01/28/statins-pesticides-wireless-radiation-affects-heart-health.aspx>