

Interferência das estatinas em exames laboratoriais

Statin interference in laboratory exams

Recebido em: 10/08/2016

Aceito em: 24/02/2017

**Danyelle Cristine MARINI; Francielen Rita FERREIRA;
Nadia Regina Borim ZUIM**

*Faculdades Integradas Maria Imaculada. Rua Paula Bueno, 240 Centro
Mogi Guaçu – SP, CEP 13840050, Brasil. E-mail: danymarini@gmail.com*

ABSTRACT

Drug interference plays an important role in the laboratory routine because of the probability of interfering with the assays and modifying the clinical-laboratory diagnosis. It is the professional clinical analyst responsible for detecting such interference in order to avoid misdiagnoses and erroneous clinical interventions. The aim of this study was to evaluate the possible interferences of the drug simvastatin in biochemical laboratory tests. A retrospective descriptive study was carried out between April and July 2015. Laboratory tests performed by patients with dyslipidemia and users of a specific drug were evaluated using the services provided by the Municipal Laboratory of Clinical Analysis of Santo Antônio de Posse, SP, Brazil. A questionnaire was applied to the volunteer participants to evaluate the lifestyle and the time of use of the drug. The enzymes Phosphatase Alkaline, Creatinophosphokinase (CPK), Aspartate Aminotransferase (AST) and Alanine Aminotransferase (ALT) were analyzed. The results showed that among 43 patients tests, 69.8% presented alterations in at least one of the exams evaluated. There was a change in the ALT enzyme in 53% of the patients test results. However, in 51%, no change in the CPK was detected. The interference of drugs on test results is a real problem due to its wide use throughout the population and proves the need for further studies related to possible interferences in clinical exams.

Key words: Laboratory tests; biochemical; interference; medicines; dyslipidemia

RESUMO

Medicamentos assume importante papel na rotina laboratorial das Análises Clínicas, pela probabilidade de interferir nos ensaios e modificar o diagnóstico clínico-laboratorial. Cabe ao profissional analista clínico responsável detectar essas interferências a fim de evitar diagnósticos equivocados e intervenções clínicas errôneas. O objetivo do trabalho foi avaliar as possíveis interferências do fármaco sinvastatina nos exames laboratoriais bioquímicos. Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo, no período de abril a julho de 2015. Foram avaliados os exames laboratoriais realizados pelos pacientes portadores de dislipidemia e usuários de medicamento específico, que utilizaram os serviços prestados pelo Laboratório Municipal de Análises Clínicas de Santo Antônio de Posse (SP). Aos participantes voluntários foi aplicado um questionário para avaliar o estilo de vida e o tempo de uso do medicamento. Foram analisadas as enzimas Fosfatase Alcalina, Creatinofosfoquinase (CPK), Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina lminotransferase (ALT). O estudo mostrou que dos 43 pacientes avaliados, 69,8% apresentaram alterações em pelo menos um dos exames avaliados. Foi observada alteração da enzima ALT em 53% dos pacientes avaliados e nenhuma modificação no valor da CPK em 51% dos sujeitos. As interferências nos resultados de exames causadas por fármacos é um problema real, devido à grande utilização por toda a população, e comprova a necessidade de mais estudos relacionados às possíveis interferências nos exames clínicos.

Palavras-chave: exames Laboratoriais; bioquímicos; interferência; medicamentos; dislipidemia

INTRODUÇÃO

A dislipidemia é caracterizada por excesso de lipídios séricos na corrente sanguínea, e é reconhecida como um dos mais significantes fatores de risco para doenças cardiovasculares. Isoladamente, as alterações lipídicas são responsáveis por 56% das doenças cardíacas e 18% dos casos de infarto, sendo ainda associadas a um terço dos casos de mortalidade no mundo (1). É sabido que a dislipidemia é determinada por fatores genéticos e ambientais. Entre estes fatores, podem ser citados mudanças no estilo de vida, aumento do sedentarismo e hábitos alimentares ricos em carboidratos e gorduras, com consequente sobrepeso e obesidade (2,3). Devido à magnitude de seus efeitos, grandes esforços vêm sendo realizados pela comunidade médica para prevenir e controlar esse quadro metabólico, sendo que as estratégias terapêuticas recomendadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e adotadas por especialistas da área englobam o estímulo à adoção de uma alimentação saudável, o aumento da prática de exercícios físicos e o uso de medicamentos (4).

O tratamento da dislipidemia, principalmente do tipo hipercolesterolemia, é realizada com o emprego dos fármacos da classe estatina, administrados por via oral, amplamente utilizados em indivíduos visando a redução dos níveis de colesterol. A estatina e a dose utilizada estão diretamente relacionadas com a redução do colesterol LDL (LDL-c), que pode ser reduzido em até 55%, bem como uma elevação de colesterol HDL (HDL-c), de 5% a 10%. Em indivíduos com níveis de triacilgliceróis (TG) moderadamente elevados, o uso de estatinas pode reduzir os níveis de 15% a 20% (5).

A modificação do perfil lipídico do paciente contribui para a redução da mortalidade cardiovascular, da incidência de eventos isquêmicos coronários agudos e do acidente vascular cerebral, além de facilitar a revascularização do miocárdio (6).

O fármaco atua inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) redutase, envolvida na catálise da HMG-CoA em mevalonato-L, o qual é um intermediário chave para a biossíntese do colesterol. A inibição da via do mevalonato-L reduz a produção de colesterol e, consequentemente, o nível de lipídios na corrente sanguínea (5).

As estatinas são muito bem toleradas, porém alguns pacientes podem desenvolver toxicidade hepática e/ou muscular, em graus variados. Com relação aos efeitos tóxicos sobre a musculatura esquelética, a complicação mais séria observada com o uso desse fármaco é a rabdomiólise, definida como a ruptura das fibras do músculo esquelético, com liberação de componentes intracelulares tóxicos para a circulação sistêmica. É uma condição rara,

sendo reportada uma incidência de casos fatais da ordem de 0,15 mortes por 1.000.000 prescrições, enquanto a frequência de acometimento muscular menos sério, como a miopatia, pode afetar de 1 a 5% dos pacientes (2).

O uso prolongado de estatina, pode elevar os níveis plasmáticos de algumas enzimas que estão amplamente distribuídas nos tecidos, como a fosfatase alcalina, AST, ALT e CPK (7,3). A fosfatase alcalina pertence a um grupo de enzimas relativamente inespecíficas. Apesar de a sua exata função metabólica ser desconhecida, parece estar associada com o transporte lipídico no intestino e com processos de calcificação óssea. As principais aplicações clínicas são para doenças ósseas e enfermidades hepáticas (8). As enzimas AST e ALT catalisam a transferência reversível de grupos amino de um aminoácido para o α -cetoglutarato, formando cetoácido e ácido glutâmico. As atividades mais elevadas de AST encontram-se no miocárdio, fígado, músculo esquelético, com pequenas quantidades nos rins, pâncreas, baço, cérebro, pulmões e eritrócitos. As principais aplicações clínicas são para doenças do parênquima hepático, infarto do miocárdio e doença muscular (8).

As estatinas podem particularmente causar um aumento transitório da CPK. Elas têm função fisiológica predominante nas células musculares, a qual está envolvida no armazenamento de creatina fosfato (composto rico em energia) (9). A elevação de CPK, de dez vezes ou mais, pode indicar rabdomiólise. Quando ocorrem danos nos tecidos musculares, a enzima CPK, que está amplamente presente no tecido muscular, flui para a linfa, via interstício, até chegar à corrente sanguínea. A enzima CPK pode ser dosada no soro e é o exame laboratorial mais específico e sensível para avaliar dano muscular esquelético (5).

Em decorrência das possíveis alterações que podem surgir nos resultados das enzimas dos pacientes, devido ao uso de estatina, o objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de alterações nas enzimas fosfatase alcalina, CPK, AST e ALT em pacientes que atendidos em um laboratório ambulatorial do interior de São Paulo.

MATERIAL E MÉTODO

O trabalho foi realizado no Laboratório Público Municipal de Santo Antônio de Posse, interior de São Paulo, com pacientes atendidos no Ambulatório Médico Central, do Sistema Único de Saúde. A população estudada abrangeu pessoas de ambos os sexos, independente de faixa etária, cor, classe ou grupo social. O critério de inclusão foi ser portador de dislipidemia, realizando exames de controle, e fazer uso de sinvastatina 20 mg para o tratamento. Os participantes voluntários assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

e responderam a um questionário com questões relacionadas ao seu estilo de vida.

A pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética na Plataforma Brasil sob o número de CAAE 43343115.1.0000.5679. A coleta dos dados ocorreu no período de maio a julho de 2015.

Para verificar possíveis interferências de medicamentos nos exames laboratoriais foram utilizados os valores de referência: AST para o sexo feminino até 31 U/L, ALT até 32 U/L, e CPK até 170 U/L; para o sexo masculino; AST até 37 U/L, ALT até 42 e CPK até 195. O valor de referência da fosfatase alcalina é independente do gênero, considerado normal até 290 U/L.

Para a análise dos dados foram utilizadas ferramentas de análise estatística descritiva, por meio da determinação de média, desvio padrão, frequência absoluta e relativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização da população em estudo. Foram analisados 43 exames laboratoriais de pacientes portadores de dislipidemia atendidos no Laboratório Municipal e foi observada maior frequência de pacientes do sexo feminino, com 65% (n 28).

A faixa etária média dos pacientes foi de 53,9 anos com desvio padrão de 8,6. A idade mais frequente foi entre 51 a 55 anos com 25,6% (n 11), e de 56 a 60 anos com 18,6% (n 8). A idade mínima foi de 37 anos e a máxima de 69.

De acordo com os dados dos pacientes do estudo, o gênero feminino foi predominante, corroborando com dados da literatura (2). Este fato foi atribuído a uma maior utilização dos serviços de saúde pelas mulheres, prevenindo-se e engajando-se mais em cuidados com a saúde do que os homens (4, 10). Além disso, foi observado que a dislipidemia tem maior incidência entre mulheres (11,12). Nesse estudo, a faixa etária de maior frequência ocorreu entre 51 e 55 anos. Pacientes com idade superior aos 51 anos procuram mais os serviços de saúde, assim como foi observado por outros autores (13,14,15).

Dos pacientes avaliados, 46,5% (n 20), apresentavam Índice de Massa Corporal (IMC) entre 25,0 a 29,9 (Kg/m²), o que classifica o indivíduo com sobrepeso; 39,5% (n 17), apresentavam IMC entre 18,5 e 24,9 (Kg/m²); e 4,7% (n 2) IMC entre 35 e 39,9 (Kg/m²), caracterizando obesidade. A média do IMC dos participantes foi de 26,1 (Kg/m²), com desvio padrão de 4,3.

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), indicam que houve um significativo crescimento, nos anos de 1975 a 2009, de pessoas que se encontravam com sobrepeso (16), com base na classifi-

cação do Índice de Massa Corporal (IMC), o que pode ser refletido nos resultados obtidos neste estudo. Foi constatada uma maior frequência de valores de IMC na faixa de 25,0 a 29,9, o que caracteriza o indivíduo com sobrepeso. Esse achado é preocupante, pois o excesso de peso é fator de risco para diversos agravos à saúde, como por exemplo, a dislipidemia, que pode levar a problemas cardiovasculares e consequentemente a morte (4,8).

A maior parte dos pacientes (70%, n=30), quando indagada sobre a prática de alguma atividade física, afirmou não realizar nenhuma atividade (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos pacientes portadores de dislipidemia atendidos no Laboratório Municipal de Santo Antônio de Posse, SP, quanto à frequência semanal da prática de atividade física

Frequência Semanal	N	(%)
1 a 2 vezes	11	84,6
3 a 4 vezes	1	7,7
Mais que 5 vezes	1	7,7

A prática insuficiente de exercícios físicos também constitui um fator de risco para o desenvolvimento do quadro clínico de dislipidemia e aterosclerose (17, 18). No que se refere à prática de atividade física foi verificado que 70% da população avaliada era sedentária, não praticando qualquer atividade física regular, o que se assemelha a uma pesquisa que detectou alta prevalência de pessoas sedentárias na cidade de São Paulo, e ainda revelou que a frequência semanal da maioria dos que praticavam alguma atividade física era de apenas uma a duas vezes por semana que ainda é considerada baixa (17).

Os lipídeos são importantes substratos para a produção de energia durante a prática de exercícios físicos, e adultos fisicamente ativos apresentam maior concentração plasmática de HDL-colesterol (high density lipoprotein), menores concentrações de LDL-colesterol (low density lipoprotein) e triglicerídeos quando comparados àqueles sedentários. Mais do que isso, a prática sistematizada de exercícios físicos parece ser um importante estimulador do aumento do tamanho das moléculas de LDL-colesterol, diminuindo sua capacidade de penetrar no espaço subendotelial e ser oxidado (19,20). Com base em tais efeitos benéficos é recomendado que a mudança de estilo de vida deva ser a linha de frente no combate à dislipidemia (8).

Dos pacientes avaliados, 79% (n 34) afirmaram não ser tabagista; e 72% (n 31) não ingeri bebidas alcoólicas. Dos que afirmaram fazer uso do álcool, a frequência do consumo informada foi de uma ou duas vezes na semana. A frequência quanto ao tabagismo dos pacientes foi de 21%, muito próximo aos dados apresentados pelo IBGE (16), indicando que a prevalência de tabagismo entre pessoas com idade acima de 18 anos foi de 24%.

Em um estudo transversal, a Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo mostrou que as taxas de prevalência de tabagismo foram de 17%, após a avaliação de aproximadamente 20 mil indivíduos em 19 cidades do Estado (21).

A frequência do consumo de bebidas alcoólicas foi de 28%, dados semelhantes aos encontrados em outras pesquisas brasileiras (22). No que refere ao consumo excessivo do álcool, é detectado aumento dos triglicérides por meio da estimulação da produção de VLDL-colesterol (Very Low Density Lipoprotein) pelo fígado e dos quilomicra, ocorrendo níveis variados de LDL-colesterol e aumento do HDL-colesterol (23,24).

Distribuição dos pacientes segundo as alterações nos exames bioquímicos. O medicamento utilizado pelos pacientes com dislipidemia foi a sinvastatina, corroborando com outros autores (25), demonstrando que as estatinas representam o grupo de fármacos de primeira escolha no tratamento da dislipidemia reduzindo os níveis de colesterol em aproximadamente 20% a 30%, e a frequência de eventos cardiovasculares e a mortalidade em até 22%. Dentre as estatinas, a sinvastatina faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), distribuída gratuitamente nos postos de saúde, com menor custo de aquisição, armazenamento, distribuição, controle e de tratamento ao dia (26). A ação da sinvastatina se dá por inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima redutase (HMG-CoA redutase) que é a enzima chave na síntese do colesterol, fato que leva à menor síntese de colesterol hepático, e ao aumento da expressão dos receptores da LDL-colesterol na superfície do fígado, consequentemente haverá menor síntese e remoção das VLDL-colesterol e LDL-colesterol pelo fígado. As estatinas elevam também o HDL-colesterol de 5% a 15% e reduzem os triglicérides em 7% a 30%, além de diminuir eventos isquêmicos coronarianos, ne-

cessidade de revascularização do miocárdio, mortalidade cardíaca e total e AVE (Acidente Vascular Encefálico) (27, 28,29).

Os 43 pacientes do estudo portadores de dislipidemia faziam tratamento com sinvastatina, na posologia de um comprimido de 20 mg ao dia. Quanto ao tempo de início do tratamento, a maior frequência ocorreu entre 13 a 24 meses representando 46,5% (n 20). Somente 2,3% (1) paciente, teve o início do tratamento acima de 48 meses (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos pacientes portadores de dislipidemia atendidos no Laboratório Municipal de Santo Antônio de Posse, SP, quanto ao início do tratamento com sinvastatina

Início do Tratamento	n	(%)
1 a 12 meses	8	18,6
13 a 24 meses	20	46,5
25 a 36 meses	11	25,6
37 a 48 meses	3	7,0
> 48 meses	1	2,3

Dos pacientes, 46,5% utilizavam a sinvastatina entre 13 a 24 meses antes aos exames realizados, aproximando do resultado encontrado por outros autores (31), os quais constataram que a média de uso da sinvastatina nos seus paciente foi de 22,9 meses. Os pacientes faziam uso da sinvastatina uma vez ao dia, e normalmente à noite. Os comprimidos, nas doses habituais (10 ou 20mg), eram administrados após o jantar.

Doses mais elevadas podem ser repartidas pela manhã e à noite. Os ajustes das doses devem ser feitos, se necessário, a cada quatro semanas. Isso está de acordo com o que é normalmente recomendado pelo Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias (30).

Tabela 3: Distribuição dos pacientes portadores de dislipidemia atendidos no Laboratório Municipal de Santo Antônio de Posse, SP

Início do Tratamento	Total de Pacientes	Alterações nos Exames Laboratoriais			
		Sim		Não	
		n	%	n	%
1 a 12 meses	8	3	37,5	5	62,5
13 a 24 meses	20	16	80,0	4	20,0
25 a 36 meses	11	8	72,7	3	27,3
37 a 48 meses	3	2	66,7	1	33,3
> 48 meses	1	1	100,0	-	-

Nos exames analisados, foram avaliadas as enzimas AST, ALT, CK e fosfatase alcalina (Tabela 3). O estudo mostrou que, dos 43 pacientes, 69,8% (n 30) apresentavam alterações em ao menos um dos exames. Entre os

pacientes que utilizavam a sinvastatina por 13-24 meses, 80% (n 16), apresentavam alterações em pelo menos um exame, da mesma forma que o paciente que utilizava sinvastatina por mais de 48 meses. A maioria dos pacientes

que não apresentaram alterações 62,5% (n 5), fazia uso da estatina por menos de doze meses. Dentre os exames avaliados 70% (n 30), não apresentaram alteração da enzima AST. Daqueles que apresentaram alteração, a maior frequência (46,1%) (Tabela 4), ocorreu com alteração de 1 a 10% em relação ao valor de referência. Os valores alterados foram calculados respeitando os valores de referência para o sexo feminino e o masculino.

Tabela 4: Alteração percentual de aspartato aminotransferase (AST) c

Alteração	n	%
1 a 10%	6	46,1
11 a 20%	2	15,4
21 a 30%	4	30,8
31 a 40%	1	7,7

No que refere à análise dos exames para a enzima ALT, 53% (n 23) dos pacientes apresentaram alterações. Em relação ao valor de referência, a maior frequência dos pacientes (n 7) apresentaram alteração de 21 a 30% (Tabela 5).

Os pacientes que apresentaram alteração da enzima fosfatase alcalina representaram a menor frequência, com 14% (n 6). Destes a maioria apresentava alteração entre 1 a 10% (n 5) e somente 1 (16,7%), entre 11 a 20%.

Com relação à enzima CPK, 51% (n 22) não apresentaram alterações. Dos pacientes que apresentaram alteração nos exames, a maior frequência 76% (n 16) foi entre 1 a 10%; 10% (n 2), entre 11 a 20; e 14% (3), 21 a 30%.

Os dados dos exames clínicos analisados mostraram que 69,8% dos pacientes apresentaram alterações em pelo menos um deles. Vale destacar que, os fármacos hipolipemiantes, apesar de diminuírem a morbimortalidade por doença coronariana, não são destituídos de efeitos indesejáveis. Estes frequentemente são transitórios, mas podem ocorrer alterações clínicas e laboratoriais que exigem especial atenção e diferentes condutas (32).

Tabela 5: Alteração percentual de alanina aminotransferase ALT por número de portadores de dislipidemia atendidos no Laboratório Municipal de Santo Antônio de Posse, SP.

Alteração	n	%
1 a 10%	6	26,1
11 a 20%	6	26,1
21 a 30%	7	30,4
31 a 40%	2	8,7
41 a 50%	1	4,3
51 a 60%	1	4,3

De acordo com o estudo 70% dos pacientes não apresentaram alteração na enzima AST porém 53% apresentaram alteração da enzima ALT, alguns estudos indiquem que é possível que essa alteração ocorra devido ao uso da sinvastatina. As evidências sugerem que o aumento de transaminases com o uso de estatinas esteja mais relacionado à estatina em si, a dose, e com o nível sanguíneo do fármaco, o que também se associa às interações farmacológicas (33).

A incidência de elevação das transaminases igual ou três vezes o valor máximo de referência tem ocorrido em aproximadamente 1% dos pacientes que recebem sinvastatina nas doses usuais (34). No presente trabalho a média de aumento das transaminases AST e ALT, respectivamente, foram de 14% e 20%. Outro autor revelou que ocorreu aumento de enzimas hepáticas entre 0,5 a 2,5% dos casos (35). Estas alterações são dose-dependente e problemas graves são excepcionalmente raros, melhorando com redução da dose ou suspensão da medicação. Em um trabalho realizado com ratos adultos com dosagem de 50 mg/Kg/dia, a sinvastatina induziu hepatotoxicidade, por elevação das transaminases, o que pode ser associada à elevada dosagem para a massa corpórea do animal (36).

Foi mostrado, na literatura, que 10,5% pacientes, o uso da sinvastatina, de modo assintomático, promoveu aumento de transaminases hepáticas não superior a uma vez e meia o valor normal (37). Os dados são muito consistentes em mostrar que a hepatotoxicidade é rara (menor que 2%), mas quando ocorre, manifesta-se com aumento de ALT e/ou AST. Além disso, os eventuais aumentos dessas enzimas são assintomáticos. É sabido que a hepatotoxicidade é dose-relacionada, com doses mais altas associadas a maiores taxas de anormalidades enzimáticas. Os aumentos das enzimas usualmente ocorrem nas primeiras 12 semanas de tratamento. A ALT é mais sensível no acompanhamento do tratamento com estatinas. São recomendados, como critérios para interrupção do tratamento, níveis de AST e/ou ALT acima de três vezes o valor máximo de referência para o método empregado para dosagem dessas enzimas. Habitualmente, os níveis de AST e de ALT normalizam com a interrupção da terapia em dois a três meses. Após a normalização dos exames, outra estatina pode ser utilizada em substituição àquela que produziu o problema (37).

Quando um paciente necessita de estatina para a prevenção ou tratamento da doença coronariana, o médico deve prescrever tal medicamento, mesmo que haja doença hepática crônica ou história progressiva de hepatopatia aguda (38). No entanto, quando os níveis de tran-

saminases estão acima de três vezes o limite superior da normalidade antes do início do tratamento, deve maior prudência, sugerindo a investigação da causa da doença hepática antes de prescrever uma estatina. Devem ser monitoradas as aminotransferases com níveis basais antes da instituição da terapêutica com as estatinas, e após 30 dias do início, aos três, seis, nove e doze meses subsequentes, e sempre após aumento da dose, avaliando-se a cada três meses no primeiro ano e posteriormente a cada seis meses (39).

Nesse trabalho foi avaliada a fosfatase alcalina, pois sinvastatina pode elevar os valores desta enzima (37). Do total dos pacientes avaliados, 14% apresentaram alteração dessa enzima, o que diferencia de outros dados onde a maioria dos pacientes (83,3%) que faziam uso regular da sinvastatina, apresentaram alteração da fosfatase alcalina (2). Um estudo realizado com 66 pacientes em uso de estatinas após três meses de uso, não mostrou alteração significativa da fosfatase alcalina e a média de alteração foi de 5% em relação ao valor de referência (13).

As sinvastatinas, por sua vez, são estatinas hábeis em aumentar a atividade da fosfatase alcalina, nível de expressão da osteocalcina e deposição de minerais em células humanas, que seria um efeito benéfico (38). Algumas pesquisas mostraram que estes medicamentos podem estimular a formação óssea, verificada devido ao aumento da atividade da fosfatase alcalina, um efeito anabólico sobre o tecido ósseo pelo aumento da diferenciação dos osteoblastos (40,41).

Em relação à CPK, os resultados mostraram que 49% dos pacientes apresentaram aumento dessa enzima muscular. Um estudo semelhante mostrou que 31,58% dos pacientes apresentaram discretas elevações de CPK, sendo que em nenhum deles, os valores foram superiores a três vezes os valores considerados normais ou qualquer queixa clínica fosse referida (42). Em uma pesquisa realizada com 14 idosos, dois deles apresentaram CPK

acima dos valores de referência antes de iniciarem o tratamento com sinvastatina e após seis meses de acompanhamento esses níveis séricos não se alteraram (43). No presente trabalho, a média de elevação foi de 9% nessa enzima.

A elevação na concentração de CPK ocorreu em 46% e relato de rabdomiólise foi de 57% (44), considerada como elevação na concentração de CPK maior que 10 vezes o valor máximo de referência, que não se mostraram significativamente mais frequentes nos grupos que faziam uso de estatinas em relação aos que não faziam

Em outra pesquisa, a utilização de 40 mg de sinvastatina como dose padrão, independente dos níveis séricos de LDL-colesterol, elevou em 2,5 vezes o risco de elevação significativa de CPK (45). A utilização de 40 a 80 mg de sinvastatina, em comparação com placebo e 20 mg/dia, aumentou em 10 vezes o risco de elevação significativa de CPK. Em todos os casos de rabdomiólise observados naquele estudo, os pacientes utilizaram a dose de 80 mg (46).

CONCLUSÃO

Os exames laboratoriais são peças-chave na formulação do diagnóstico médico, sendo de extrema importância que esses exames estejam corretos. São uma maneira de garantir que os resultados sejam interpretados de forma correta e avaliar os medicamentos que estão sendo utilizados pelo paciente.

O presente trabalho mostrou possíveis alterações nos exames laboratoriais decorrentes do uso do medicamento sinvastatina, contudo não foi possível afirmar que estas são necessariamente causadas pelo uso do medicamento, uma vez que não há resultados dos exames clínicos anteriores ao uso do medicamento. Pode ser sugerido aos prescritores que estejam atentos às possíveis alterações que a sinvastatina pode ocasionar no quadro do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Bonfim M R, Oliveira A S B . Sandra Lia do Amaral S L, Monteiro H L.
2. Tratamento das Dislipidemias com Estatinas e Exercícios Físicos: Evidências Recentes das Respostas Musculares. Disponível em: <http://wp.ufpel.edu.br/renataabib/files/2016/03/Tratamento-das-Dislipidemias-com-Estatinas-e-Exerc%C3%ADcios-F%C3%ADsicos.pdf>. DOI: 10.5935/abc.20150005.
3. Falcão RA. Avaliação do uso de estatinas em pacientes dislipidêmicos. (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade Estadual da Paraíba: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Campina Grande. 2011. Disponível em: <http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/123456789/392/1/PDF%20-%20Renata%20de%20Alencar%20Falc%C3%A3o.pdf>.

4. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca, FAH, Bertolami M. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007. 88 (Suppl 1):1-18. DOI: 10.1590/S0066-782X2007000700002.
5. Braga LFC. LDL-colesterol como Fator de Risco e o Uso das Estatinas na Implantodontia: Revisão de Literatura. [Monografia] Curitiba: Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico, 2014. Disponível em: <http://www.ilapeo.com.br/biblioteca/monografias/125/ldl-colesterol-como-fator-de-risco-e-o-uso-das-estatinas-na-implantodontia-revisao-de-literatura/>
6. Bulle DJ, Vitalis R, Paza L, Silva R, Santos CE, Renner JD. Estudo caso controle de alterações de creatinofosfoquinase em usuários de um laboratório do interior do Rio Grande do Sul. *Cinergis* 2015.16(2):107109. DOI:10.17058/cinergis.v16i2.6104.
8. Bonfim MR, Oliveira ASB, Amaral SL, Monteiro HL. Caracterização do tratamento medicamentoso com estatinas em unidade básica de saúde. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2013.46(1):47-55. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/>
9. Pozzan R, Pozzan R, Brandão AA. Níveis lipídicos em uma série de casos da cidade do Rio de Janeiro. *Revista da SOCERJ*. 2005. 18 (6):1196-1202.
10. Santos MCB. Adesão ao tratamento da estatina. (Dissertação). Universidade de Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, 2013. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/14298>
11. Motta VT. Bioquímica Clínica para Laboratório – princípios e interpretações. 5.ed. Rio de Janeiro: MedBook. 2009.
12. Gaiva MAM. Qualidade de vida e saúde. *Rev Enferm UERJ Rio de Janeiro*. 1998. 6(2):377-382.
13. Costa Júnior FM, Maia ACB. Concepções de Homens Hospitalizados sobre a Relação entre Gênero e Saúde. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 2009. 24(1): 55-63. DOI: 10.1590/S0102-37722009000100007.
14. Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C, Brito AS. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002. DOI:10.1590/S1413-81232002000400007.
15. Pozzan R, Pozzan R, Brandão AA. Níveis lipídicos em uma série de casos da cidade do Rio de Janeiro. *Revista da SOCERJ*. 2005. 18 (6):1196-1202. Disponível em: <http://www.rbconline.org.br/artigo/niveis-lipidicos-em-uma-serie-de-casos-da-cidade-do-rio-de-janeiro/>
16. Lessa I. Adulto brasileiro e as doenças da modernidade: epidemiologia das doenças crônicas não-transmissíveis. São Paulo: Hucitec, 1998.
17. Souza LJ, Souza TF. Prevalência de dislipidemia e fatores de risco em Campos dos Goytacazes – RJ. *Arq Bras Cardiol.* 2003. 81(3):249-256. DOI: 10.1590/S0004-27302003000100011
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro; 2010. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/pesquisas/pesquisa_resultados.php?id_pesquisa=25.
19. Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res*, 1998. 6:97-106. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1998.tb00322.x.
20. Mello MT, Fernandez AC, Tufik S. Levantamento epidemiológico da prática de atividade física na cidade de São Paulo. *Rev bras med esporte*. 2000. 6(4):119-124. DOI: 10.1590/S1517-86922000000400003.
21. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health*. 2007. 121(9):643-655. DOI:10.1016/j.puhe.2007.02.014
22. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte*. Niterói. 2004. 10 (4):319-330. DOI: 10.1590/S1517-86922004000400009
23. Secretaria Municipal De Saúde De São Paulo. Boletim ISA - Capital 2008. Inquérito de Saúde: primeiros resultados. São Paulo: CEInfo. 2010.
24. Pearson TA. Alcohol and heart disease. *Circulation*. 1996. 94:3023–3025. DOI: 10.1161/01.CIR.94.11.3023
25. Rimm EB, Klatsky U, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits? *BMJ*. 1996. 312:731-736. DOI: 10.1136/bmj.312.7033.731.
26. Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, Sesso HD, Glynn RJ, Breslow JL, Buring JE. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999. 83(1): 52-57. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00782-6.
27. Praça JM, Thomaz A, Caramelli B. Eggplant (*Solanum melongena*) extract does not alter serum lipid levels. *Arq Bras Cardiol*. 2004. 82(3):269-272. DOI:10.1590/S0066-782X2004000300007.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.012 de 24 de setembro de 2008. Aprova a 6. edição da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Brasília. 2008.
29. Shepherd J, Cobbe SM, MD, Isles CG, Lorimer AS, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med*. 1995. 333:1301-1307. DOI: 10.1056/NEJM199511163332001.
30. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere A, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto Jr. AM. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TEXCAPS. *JAMA*. 1998. 279(20):1615-1622. DOI:10.1001/jama.279.20.1615.
31. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet*. 1996. 348:1079-1082. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)05190-2

32. Santos JE, Guimarães AC, Diamant J. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999. 43(4): 67-79. DOI:10.1590/S0004-27301999000400005.
33. Bonfim M R, Oliveira ASB, Amaral SL, Monteiro HL. Caracterização do tratamento medicamentoso com estatinas em unidade básica de saúde. *MEDCDG. Ribeirão Preto.* 2013. 46 (1):47-55.
34. Forti N, Diamant J. Efeitos Indesejáveis dos Hipolipemiantes: Condutas na Prática Clínica. *Rev Assoc Med Bras.* 2008. 54(4):357-362. DOI:10.1590/S0104-42302008000400023.
35. Davatz RCA. Infarto Agudo Do Miocárdio. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Osasco: Terzius Faculdade Redentor, 2012. Disponível em: http://www.posgraduacaoredentor.com.br/hidden/path_img/conteudo_542340dad28a3.pdf
36. Ferreira IMC, Jorcelino SPN, Cabral JM. Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e comorbidades hepáticas: Relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bra Clín Med. São Paulo.* 2013. 11(2): 183-193.
37. Schulz I. Tratamento das Dislipidemias – Como e Quando Indicar a Combinação de Medicamentos Hipolipemiantes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006. 50(2): 344 - 359. DOI: 10.1590/S0004-27302006000200021.
38. Garip S, Yapici E, Ozek NS, Severcan M, Severcan F. Evaluation and discrimination of simvastatin-induced structural alterations in proteins of different rat tissues by FTIR spectroscopy and neural network analysis. *The Analyst.* 2010. 135(12):3233-3241. DOI: 10.1039/C0AN00540A.
39. Bertolami MC. Mecanismos de hepatotoxicidade. *Arq Bras Cardiol São Paulo.* 2005. 85(5): 25-27. DOI:10.1590/S0066-782X2005002400007.
40. Giannini SD, Santos RD, Fonseca FH, Moriguchi EH. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol São Paulo.* 2001. 77(Suppl 3): 1-48.
41. Russo M. W.; Jacobson I. M. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med.* 2002. 71:58-62. DOI: 10.3949/ccjm.71.1.58. DOI: 10.3949/ccjm.71.1.58.
42. Moura J. A. P. Interferência de Medicamentos em Exames Laboratoriais. (Trabalho de Conclusão de Curso). João Pessoa. Universidade Federal de Paraíba. 2014. Disponível em: <http://rei.biblioteca.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/886/1/JAPM24022015.pdf>.
43. Baek KH, Lee WY, Oh KW, Tae HJ, Lee JM, Lee EJ, Han JH, Kang MI, Cha BY, Lee KW, et al. O efeito de simvastatina sobre a proliferação e diferenciação de células estromais de medula óssea humana. *J Korean Med Sci.* 2005. 20:438-444.
44. Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, Horiuchi N. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001. 280:874-877. DOI: 10.1006/bbrc.2000.4232.
45. Silva AS, Rocha Filho JÁ, Bastos LL, Santana DP, Wanderley AG. Acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes com dislipidemia em uso de simvastatina no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica: um estudo piloto. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2013. 34:51-57.
46. Borges JL. Combinação de fármacos na abordagem das dislipidemias: associação entre estatinas e niacina. *Arq Bras Cardiol São Paulo.* 2005. 85(5): 36-41. DOI:10.1590/S0066-782X2005002400010.
47. Zema MJ. Gemfibrozil, nicotinic acid and combination therapy in patients with isolated hypoalphalipoproteinemia: a randomized, open-label, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2000. 35(3):640-646. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00585-9
48. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Mangalmurti DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation.* 2006. 114:2788-2797. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624890