



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde**

Marilita Falângola Accioly

**Efeito de Exercício Físico e Estatinas no Perfil
Lipídico e na Função Muscular em Ratos
Dislipidêmicos**

**São José do Rio Preto
2007**

Marilita Falângola Accioly

Efeito de Exercício Físico e Estatinas no Perfil
Lipídico e na Função Muscular em Ratos
Dislipidêmicos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
São José do Rio Preto para a obtenção do
Título de Doutor no Curso de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde, Eixo Temático:
Medicina e Ciências Correlatas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Dorotéia Rossi Silva Souza
Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Brandão

São José do Rio Preto
2007

Accioly, Marilita Falângola

Efeito de Exercício Físico e Estatinas no Perfil Lipídico e na Função Muscular em Ratos Dislipidêmicos/ Marilita Falângola Accioly. São José do Rio Preto, 2007.

110p

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.
Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Dorotéia Rossi Silva Souza

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Brandão

1. Estatinas; 2. Exercício físico; 3. Miopatia; 4. Perfil lipídico

Marilita Falângola Accioly

Efeito de Exercício Físico e Estatinas no Perfil
Lipídico e na Função Muscular em Ratos
Dislipidêmicos

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR

Presidente e Orientadora: Profa Dra Dorotéia Rossi
Silva Souza

2º Examinador: Prof. Dr. José Fernando Vilela
Martin

3º Examinador: Profa Dra. Neuseli Marino Lamari

4º Examinador: Prof. Dr. José Carlos Camargo

5º Examinador: Prof. Dr. Tales de Carvalho

Suplentes: Profa Dra Edna Maria do Carmo

Prof. Dr. Jayme Netto Júnior

São José do Rio Preto, 25/10/2007.

Sumário

Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas e Quadros	xvii
Lista de Abreviaturas e Símbolos	xviii
Resumo	xxiii
Abstract	xxv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença Arterial Coronariana	1
1.2 Dislipidemias	2
1.3 Terapêutica Medicamentosa nas Dislipidemias e Efeitos Colaterais	6
1.3.1 Lesão em Tecido Muscular Esquelético	9
1.4 Aspectos Bioquímicos e Histológico Muscular no Exercício Físico.....	15
1.5 Objetivos	21
2. MATERIAL E MÉTODO.....	22
2.1 Material	22
2.1.1 Grupos experimentais.....	22
2.2 Método	24
2.2.1 Dieta hipercolesterolêmica.....	24
2.2.2 Tratamento com hipolipemiante.....	26
2.2.3 Programa de treinamento físico.....	27
2.2.4 Análise bioquímica.....	29

2.2.5	Análise Morfológica	31
2.2.6	Análise Estatística.....	33
3.	RESULTADOS	34
3.1	Grupos Experimentais	34
3.2	Análise Bioquímica	35
3.2.1	Colesterol Total	36
3.2.2	Lipoproteína de alta densidade	39
3.2.3	Fração de colesterol não – HDLc	41
3.2.4	Triglicérides	43
3.2.5	Transaminase glutâmico pirúvica	46
3.2.6	Evolução do perfil bioquímico	49
3.2.7	Apresentação do perfil bioquímico em quartis	61
3.3	Estudo Morfológico por Microscopia óptica	68
3.4	Análise Multivariada	71
4.	DISCUSSÃO	73
4.1	Modelo Animal	73
4.2	Perfil Bioquímico	76
4.3	Efeito dos Hipolipemiantes e Exercício Físico na Função Muscular.....	82
5.	CONCLUSÕES	92
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	94
7.	ANEXO..	110

Dedicatória

*Aos meus pais, **Arnaldo e Marlene**, pelo exemplo de vida, pelo amor incondicional a mim sempre dedicado. Por proporcionarem todas as oportunidades para o meu crescimento pessoal e profissional Por muitas vezes, terem abdicado de seus sonhos para possibilitar os de seus filhos.*

Agradecimentos

A Prof^a Dr^a Dorotéia Rossi Silva Souza, agradeço a Deus por ter me colocado em seu caminho, exemplo de pessoa, mestre, orientadora que sempre com muita inteligência, presteza e delicadeza, me ensinou a ser pesquisadora e muito mais. Por ter acreditado em nosso trabalho, demonstrando grande empenho quando da opção da realização de um estudo com modelo animal.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Brandão, por possibilitar as análises bioquímicas, pelos ensinamentos e por colaborar com o nosso trabalho. Muito Obrigada.

Ao Prof. Dr. José Carlos Silva Camargo Filho, por ter me acolhido em um momento crucial da tese, e ter permitido a execução dos experimentos em seu Laboratório, pela paciência em me ensinar as análises histológicas e pela amizade e admiração que se consolidaram. Serei eternamente grata.

À Prof^a MSc. Susimary Aparecida Trevisan Padulla, por compartilhar comigo a execução dessa pesquisa, os momentos de angústias e alegria e pela amizade e admiração que nasceram com a tese.

À Prof^a Dr^a Edna Maria do Carmo, grande amiga dos tempos de graduação. Fico feliz que a execução dessa pesquisa tenha nos permitido nova aproximação. Pela inestimável ajuda e colaboração. Muito obrigada.

Ao Prof. Dr. Marcelo Ferreira Lourenço, pelo incentivo e apoio à pesquisa e a colaboração estatística complementando o árduo trabalho.

Ao Prof. Dr. José Antônio Cordeiro que com muita paciência me ensinou os difíceis caminhos da estatística.

Ao Prof. Dr. Luis Carlos Navegantes pelas orientações dadas a respeito da elaboração de um estudo experimental

*A **Marcela Pinhel** sempre a disposição para ajudar, demonstrando ser uma pessoa de grande coração. Muito obrigada.*

*À **Mariana Rota Bonfim, Gisele Sousa** pela ajuda prestada na etapa experimental dessa pesquisa.*

*Ao **Sr Luiz Bisute e Sidney Leirião** por me ajudarem a cuidar dos “ratinhos” pela colaboração fundamental na etapa experimental dessa pesquisa. Muito obrigada.*

*As amigas, **Adriana da Silva Ganança, Lana Cristine Webb, Kelly Cristina Colaço Dourado Gorayeb e Aloraine Maria José Semedo** que me acompanharam nessa trajetória e sempre me incentivaram.*

*A **Ana Lúcia Zocal de Lima** pela colaboração na etapa experimental dessa pesquisa e por estar sempre ao meu lado apoiando em todos os momentos de dificuldades e alegrias. Muito obrigada.*

*Aos **meus familiares**, pelo incentivo e compreensão das inúmeras horas que estive ausente para me dedicar na elaboração dessa pesquisa.*

*Ao **Prof. Dr.Domingo M. Braile**, Diretor Adjunto de Pós Graduação e **Prof. Dr. Emmanuel A. Burdmann**, Coordenador Geral da Pós Graduação, pelo empenho sempre constante na construção do Programa de Pós Graduação.*

*Aos **Professores do Programa da Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto**, pela dedicação e competência em ensinar seus conhecimentos.*

Epígrafe

*“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei;
não fosse por elas eu não teria saído do lugar ...
As facilidades nos impedem de caminhar.
Mesmo as críticas nos auxiliam muito.”*

Francisco Cândido Xavier

Lista de Figuras

Figura 1	Gaiola coletiva utilizada para alojar os animais	23
Figura 2:	Procedimento de administração do medicamento, pelo método de gavagem	27
Figura 3:	Esteira rolante utilizada para a realização do treinamento	28
Figura 4:	Animais caminhando durante o treinamento	29
Figura 5:	Procedimento de punção cardíaca para retirada de sangue	30
Figura 6:	Dissecção dos músculos da coxa e perna de ratos Wistar. A: retirada do tecido epitelial das regiões da coxa e perna; B: rebatimento do músculo gastrocnêmio para exposição do músculo sóleo; C: procedimento para retirada do músculo sóleo, D: músculo sóleo dissecado	32
Figura 7:	Distribuição dos valores de média (M) e desvio-padrão (DP) para colesterol total (CT), fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc); fração de colesterol não-HDLc (não-HDLc), triglicérides (TG) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP) em animais antes de serem submetidos a dieta hipercolesterolêmica (tempo zero - T0) e após 1 mês de dieta (tempo 1 - T1). p= nível de significância.....	35
Figura 8:	Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) para colesterol total (CT), antes da aplicação dos tratamentos (tempo zero - T0), e após os tratamentos, (tempo dois -T2). p= nível de significância,	

T= tempo, N= número de animais; D = dieta hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = sedentarismo; F = fluvastatina; R = ração comercial; G1 x G3: p = 0,0414; G1 x G5: p = 0,0286; G1 x G7: p = 0,0192; G1 x G8: p = 0,0196; G2 x G5: p = 0,0473; G2 x G7: p = 0,0115; G3 x G6: p = 0,0021; G3 x G8: p = 0,0099; G4 x G6: p = 0,0104; G4 x G7: p = 0,0225; G4 x G8: p = 0,0473; G5 x G6: p = 0,0007; G5 x G8: p = 0,0011; G6 x G7: p = 0,0002; G7 x G8: p < 0,0001. As demais combinações mostraram valor p > 0,05.38

Figura 9: Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) para fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc), antes dos tratamentos, (tempo zero-T0), e após os tratamentos, (tempo dois - T2). p= nível de significância, T= tempo, N= número de animais; D = dieta hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = sedentarismo; F = fluvastatina; R = ração comercial; G1 x G6: p = 0,0041; G1 x G7: p = 0,0011; G1 x G8: p = 0,0049; G2 x G6: p = 0,0010; G2 x G7: p = 0,0004; G2 x G8: p = 0,0025; G3 x G6: p = 0,0022; G3 x G7: p = 0,0003; G3 x G8: p = 0,0014; G4 x G6: p = 0,0128; G4 x G7: p = 0,0001; G4 x G8: p = 0,00005; G5 x G6: p = 0,0037; G5 x G7: p = 0,0178; G5 x G8: p = 0,0484; G6 x G7: p = 0,0001; G6 x G8: p = 0,0001; G7 x G8: p = 0,0472. As demais combinações mostraram valor p > 0,05.....40

Figura 10 Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) para níveis de colesterol exceto aquele da lipoproteína de alta densidade (não-HDLc), antes da aplicação dos tratamentos, (tempo zero - T0) e após os

tratamentos (tempo dois - T2). p= nível de significância, T= tempo, N= número de animais; D = dieta hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = sedentarismo; F = fluvastatina; R = ração comercial; G1 x G2: p = 0,0115; G1 x G3: p = 0,0271; G1 x G4: p = 0,0390; G1 x G7: p = 0,0391; G2 x G6: p = 0,0057; G2 x G8: p = 0,0378; G3 x G6: p = 0,0201; G4 x G6: p = 0,0315; G6 x G7: p = 0,0108. As demais combinações mostraram valor - p > 0,05.....42

Figura 11 Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) de triglicérides (TG), antes dos tratamentos (tempo zero - T0), e após os tratamentos (tempo dois - T2). p= nível de significância, T= tempo, N= número de animais; D = dieta hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = sedentarismo; F = fluvastatina; R = ração comercial; G1 x G2: p = 0,0021; G1 x G3: p = 0,0278; G1 x G7: p = 0,0006; G1 x G8: p = 0,0020; G2 x G3: p = 0,0053; G2 x G5: p = 0,0019; G2 x G6: p = 0,0001; G3 x G5: p = 0,0455; G3 x G6: p = 0,0004; G4 x G6: p = 0,0134; G4 x G7: p = 0,0007; G4 x G8: p = 0,0027; G5 x G6: p = 0,0441; G5 x G7: p = 0,0008; G5 x G8: p = 0,0007; G6x G7 p = 0,0001; G6x G8 p = 0,0001. As demais combinações mostraram valor - p > 0,05.....45

Figura 12 Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) da transaminase glutâmico pirúvica (TGP), antes dos tratamentos (tempo zero -T0) e após os tratamentos (tempo dois - T2). p= nível de significância, T = tempo, N= número de animais; D = dieta

hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = sedentarismo; F = fluvastatina; R = ração comercial; G1 x G2: p = 0,0151; G1 x G3: p = 0,0006; G1 x G4: p = 0,0105; G1 x G5: p = 0,0176; G1 x G6: p = 0,0644; G1 x G7: p = 0,0001; G1 x G8: p = 0,0001; G2 x G7: p = 0,0208; G2 x G8: p = 0,0087; G3 x G6: p = 0,0306; G3 x G7: p = 0,0028; G3 x G8: p = 0,0001; G4 x G7: p = 0,0054; G4 x G8: p = 0,0006; G5 x G7: p = 0,0028; G5 x G8: p = 0,0001; G6 x G7: p = 0,0001; G6 x G8: p = 0,0001. As demais combinações mostraram valor - p > 0,05
48

Figura 13: Perfil individual para os níveis do colesterol total (CT), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀=valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta(D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); T = tempo.....51

Figura 14: Perfil individual para os níveis do colesterol total (CT) considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀=mínimo no T0; Max₀=máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂=mínimo no T2; Max₂=máximo no T2; A: Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd);

C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd), T=tempo52

Figura 15: Perfil individual para níveis da fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDLc), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta(D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd).T = tempo.....53

Figura 16: Perfil individual para níveis da fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2; Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta (D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd) ;T = tempo.....54

Figura 17: Perfil individual para nível de colesterol, exceto aquela fração presente na lipoproteína de alta densidade (não-HDLc), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 1 =

dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); T = tempo.....55

Figura 18: Perfil individual para nível de colesterol, exceto aquela fração presente na lipoproteína de alta densidade (não-HDLc), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd); T = tempo.....56

Figura 19: Perfil individual para os níveis de triglicérides, considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta(D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); T=tempo.....57

Figura 20: Perfil individual para os níveis de triglicérides, considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀=

valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd); T=tempo58

Figura 21: Perfil individual para os níveis de transaminase glutâmico pirúvica, considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta(D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); T=tempo.....59

Figura 22: Perfil individual para os níveis de transaminase glutâmico pirúvica, considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd); T=tempo.60

Figura 23: Distribuição dos níveis de colesterol total (CT), considerando A: período inicial (T0) e B:após os tratamentos (T2). Grupo 1 = dieta

(D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta(D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd). Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; Min= valor mínimo; Max = valor máximo.....63

Figura 24: Distribuição dos níveis da fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc), considerando:A - período inicial (T0) e B - após os tratamentos (T2). Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd). Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; Min= valor mínimo; Max = valor máximo.....64

Figura 25: Distribuição dos níveis de colesterol, exceto aquela fração presente na lipoproteína de alta densidade (não-HDLc), considerando: A - período inicial (T0) e B - após os tratamentos (T2). Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta

(D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd). Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; Min= valor mínimo; Max = valor máximo.....65

Figura 26: Distribuição dos níveis de triglicérides (TG), considerando: A - período inicial (T0) e B - após os tratamentos (T2). Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd). Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; Min= valor mínimo; Max = valor máximo).....66

Figura 27: Distribuição dos níveis de transaminase glutâmico pirúvica (TGP), considerando: A - período inicial (T0) e B - após os tratamentos (T2). Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo

(Sd). Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; Min= valor mínimo;
Max = valor máximo.....67

Figura 28: Secção Transversal do músculo sóleo de rato Wistar. A - Grupo 1: dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + exercício físico; B - Grupo 2: dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + sedentarismo; C - Grupo 3: dieta hipercolesterolêmica + fluvastatina+ exercício físico; D - Grupo 4: dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + sedentarismo). Observam-se * = fibras de diferentes diâmetros (polimórficas, angulosa, triangular, arredondada); d = em degeneração (necrose); at = atroficas; s = *splitting* (processo de divisão longitudinal); → = células de tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório; ed = edema. HE 20 X.....69

Figura 29: Secção Transversal do músculo sóleo de rato Wistar. A - Grupo 5: ração comercial + exercício físico; B - Grupo 6: ração comercial + sedentarismo; C - Grupo 7: dieta hipercolesterolêmica + exercício físico; D - Grupo 8: dieta hipercolesterolêmica + sedentarismo). Observam-se * = fibras de diferentes diâmetros (polimórficas, angulosa, triangular, arredondada); d = em degeneração (necrose); s = *splitting* (processo de divisão longitudinal); → = células de tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório; ed = edema; f = padrão fascicular; n = núcleo periférico; e = endomísio. HE 20 X70

Figura 30: Distribuição dos valores de médias obtidos na análise de componentes principais, considerando os grupos estudados. Esta representação gráfica identifica os grupos de acordo com o padrão histológico, referente ao Fator 1 (presença do núcleo periférico em contraposição com presença

de *splitting*, infiltrado inflamatório, fibra em degeneração (necrose), atrofica, edema, fibra arredonda, endomísio, perimísio, padrão fascicular, que explica 30% da variação total do perfil histológico. Os valores, quanto mais próximos de zero, indicam menor grau de lesão muscular.72

Lista de Tabelas e Quadros

Quadro 1:	Nutrientes da ração hipercolesterolêmica oferecida aos animais de experimentação	25
Tabela 1:	Distribuição dos valores de média (M) e desvio padrão (DP) para o peso corporal dos animais antes de serem submetidos aos tratamentos (tempo zero - T0) e após 3 meses de tratamento (tempo 2 – T2).....	34

Lista de Abreviaturas e Símbolos

ACP	Análise de Componentes Principais
Apo A	Apolipoproteína A
Apo A-I	Apolipoproteína A-I
Apo A-II	Apolipoproteína A-II
Apo A-IV	Apolipoproteína A-IV
Apo B	Apolipoproteína B
Apo B-100	Apolipoproteína B-100
Apo B-48	Apolipoproteína B-48
Apo C	Apolipoproteína C
Apo C-I	Apolipoproteína C-I
Apo C-II	Apolipoproteína C-II
Apo C-III	Apolipoproteína C-III
Apo E	Apolipoproteína E
Apo	Apolipoproteínas
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
°C	Graus Celsius
CE	Colesterol esterificado
CETP	Proteína de transferência do colesterol-éster
cm	Centímetro
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

CoQ10	Coenzima Q10
CPK	Creatinafosfoquinase
CT	Colesterol total
D	Dieta hipercolesterolêmica
DAC	Doença arterial coronária
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
Ex	Exercício
F	Fluvastatina
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FG	<i>Fast glycolitic</i>
FOG	<i>Fast oxidative glycolitic</i>
g	Gramas
G1	Grupo de animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração por gavagem de hipolipemiantes (simvastatina) e realização de exercício físico em esteira ambos durante 8 semanas
G2	Grupo de animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração por gavagem de hipolipemiantes (simvastatina) durante 8 semanas e sedentários
G3	Grupo de animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração por gavagem de hipolipemiantes (fluvastatina) e realização de exercício físico em esteira ambos durante 8 semanas

G4	Grupo de animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração por gavagem de hipolipemiantes (fluvastatina) durante 8 semanas e sedentários
G5	Grupo de animais submetidos à dieta com ração comercial (purina) por 90 dias e realização de exercício físico em esteira durante 8 semanas
G6	Grupo de animais submetidos à dieta com ração comercial (purina) por 90 dias e sedentários
G7	Grupo de animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias e realização de exercício físico em esteira durante 8 semanas
G8	Grupo de animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias e sedentários
HDLc	Fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade
HE	Hematoxilina e eosina
HMG-CoA	Hidoximetilglutaril-coenzima A
HP	Horse power
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
InCor – HCFMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LCAT	Lecitina-colesterol-acil-transferase
LD	Lactato desidrogenase
LDLc	Fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade
Lp (a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipase lipoprotéica

M	Média
m	Metros
Max ₀	Máximo no tempo zero
Max ₂	Máximo no tempo dois
Med ₀	Mediana no tempo zero
Med ₂	Mediana no tempo dois
Mg ⁺⁺	Magnésio
mg	Miligrama
mg//kg/dia	Miligrama por kilograma por dia
mg/dia	Miligrama por dia
mg/dia	Miligrama por dia
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/kcal	Miligrama por kilocaloria
mg/kg	Miligrama por kilograma
mg/semana	Miligrama por semana
Min ₀	Mínimo no tempo zero
Min ₂	Mínimo no tempo dois
mm	Milímetro
m/min	Metros por minuto
OCT	<i>Tissue Tek Compound</i>
p	Nível de significância
PM	Peso metabólico
Q1	Primeiro quartil
Q3	Terceiro quartil

QM	Quilomicrom
R	Ração comercial
RPM	Rotações por minuto
Sd	Sedentário
SENAI	Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial
Si	Simvastatina
SO	<i>Slow oxidative</i>
T0	Tempo zero
T1	Tempo um
T2	Tempo dois
TG	Triglicérides
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
U/L	Unidade por litro
UNESP	Faculdade de Ciências e Tecnologia
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
VO ₂ max	Consumo máximo de oxigênio
µm	Micrômetro

Resumo

INTRODUÇÃO - As estatinas são utilizadas no tratamento das dislipidemias, com grande tolerância, no entanto, vários efeitos colaterais podem surgir, destacando-se miopatia. A prática regular do exercício físico (EF) produz modificações favoráveis no perfil lipídico, entretanto, pode gerar lesões musculares. **OBJETIVO** - Avaliar a influência do EF no perfil lipídico; a eficácia da associação entre EF e estatinas no controle do perfil lipídico e avaliar o efeito da associação entre EF e estatinas na função muscular pela análise histológica. **MATERIAL e MÉTODO** - Foram utilizados 80 ratos machos Wistar, distribuídos em 8 grupos, incluindo animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica (DH), simvastatina com (G1) e sem (G2) EF; DH e fluvastatina, com (G3) e sem EF (G4); alimentados com ração comercial (RC) na presença (G5) e ausência de (G6) EF; DH submetidos (G7) ou não (G8) a EF. A DH foi administrada por 90 dias, as estatinas e prática de EF em esteira rolante por 8 semanas. Foram dosados, no início (T0) e ao final (T2) dos experimentos, os níveis de colesterol total (CT), fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc), triglicérides (TG), transaminase glutâmico pirúvico (TGP) e calculada a fração de colesterol não-HDLc (não-HDLc). Os animais foram sacrificados, e o músculo sóleo retirado para análise histológica. Aplicaram-se os testes t-teste pareado e análise multivariada, com nível significativo para $p < 0,05$. **RESULTADOS** – A análise entre os grupos, no T2, mostrou redução dos níveis de CT quando comparado G3 aos grupos G1 ($p=0,0414$), G6 ($p=0,0021$) e G8 ($p=0,0099$) e G7 ao grupo G8 ($p < 0,0001$). Entretanto, G1 apresentou níveis aumentados em relação a G5 ($p=0,0286$), G7 ($p=0,0192$) e G8 ($p=0,0196$), assim como, o G2 em comparação ao G7 ($p=0,0115$). O EF associado à fluvastatina (G3) ou a simvastatina

(G1) não induziu aumento significativo nos níveis de HDLc, quando comparado a G4 e G2 ($p > 0,05$). A RC mesmo com o sedentarismo (G6) manteve os níveis de HDLc elevados quando comparados aos demais grupos. A fluvastatina independente da presença de EF (G3 e G4) reduziu a fração não-HDLc em comparação a G6 ($p = 0,0201$; $p = 0,0315$) e a G1 ($p = 0,0271$; $p = 0,0390$, respectivamente). Para os níveis de TG destacou-se G1 com valores elevados em comparação a G3 ($p = 0,0278$), assim como para TGP ($p = 0,0151$). As principais alterações histológicas encontradas foram fibras de diferentes diâmetros, atroficas, em degeneração, *splitting*, edema, infiltrado inflamatório. Essas alterações foram observadas em 90% dos animais do grupo G1, 80% de G2, 70% de G3, 30% de G4, 40% de G5 e 30% de G7. Nos grupos G6 e G8 identificaram-se fibras musculares com morfologia preservada. **CONCLUSÕES** – EF influencia na redução dos níveis de CT mesmo com DH, tornando-se o diferencial na diminuição dos níveis de CT, não-HDLc e TG no uso de fluvastatina comparado a simvastatina, enquanto os níveis de HDLc são resistentes a elevação. Por outro lado, o aumento nos níveis de TGP associa-se com DH e uso de estatinas, preferencialmente simvastatina e prática de EF. Além disso, o EF parece potencializar a lesão muscular induzida pelas estatinas.

Palavras-chave: estatinas, exercício físico, miopatia, perfil lipídico.

Abstract

INTRODUCTION- Statins are used to treat dislipidemias with great tolerance, however, several side effects can occur, specially myopathies. The regular practice of physical exercise (PE) produce beneficial alteration in the lipidic profile, however can generate muscle injuries. **OBJECTIVE** -To evaluate the effect of PE in the lipidic profile; the efficacy of the association between PE and statins in the control of the lipidic profile and evaluate the effect of the association between PE and statins in the muscular function through histological analysis. **MATERIAL/METHOD-** It was used 80 male Wistar rats , distributed in 8 groups, including animals submitted to a hypercholesterolemic diet (HD), simvastatin with (G1) and without (G2) PE; HD and fluvastatin with (G3) and without PE (G4); fed with comercial ration (CR) in presence (G5) and absence (G6) of PE; HD submitted (G7) or not to PE (G8). The HD was administered for 90 days, statins and practice of PE in the treadmill for 8 weeks. It was measured in the beginning (T0) and at the end (T2) of the experiment the level of total cholesterol (TC) , the fraction of cholesterol of high density lipoprotein (HDLc), triglycerides (TG), piruvic glutamic transaminase (TGP) and the fraction of the cholesterol non-HDLc (non-HDLc) was calculated. The animals were sacrificed, the soleus muscle removed for histological analysis. The paired t test and multivaried analysis were applied with a significance level of $p < 0,05$. **RESULTS** – The analysis of the groups, at the T2, showed reduction in the TC level when compared G3 with groups G1 ($p=0,0414$), G6 ($p=0,0021$) and G8 ($p=0,0099$) and G7 with group G8 ($p < 0,0001$). However, G1 presented elevated levels in relation to G5 ($p=0,0286$), G7 ($p=0,0192$) and G8 ($p=0,0196$), as well as the G2 in comparison to G7 ($p=0,0115$). The PE associated with fluvastatin (G3) or simvastatin (G1) has not induced a significant increase in the

levels of HDLc, when compared to G4 and G2 ($p > 0,05$). The CR, even with sedentarism (G6) kept the levels of HDLc elevated when compared to the groups remaining. Fluvastatin, independently of the presence of PE (G3 and G4) reduced the fraction of non-HDLc in comparison to G6 ($p = 0,0201$; $p = 0,0315$) and G1 ($p = 0,0271$; $p = 0,0390$, respectively). For the triglycerides levels G1 showed elevated values compared to G3 ($p = 0,0278$), as well as TGP ($p = 0,0151$). The main histological alteration found were fibers of different diameter, atrophics, in degeneration, splitting, edema, inflammatory infiltrate. These alterations were observed in 90% of the animals of G1, 80% of G2, 70% of G3, 30% of G4, 40% of G5 and 30% of G7. In G6 and G8 muscular fibers with preserved morphology were identified. **CONCLUSION** – PE influenciates in the reduction of TC levels even with DH, becoming the differential in the reduction of TC, non-HDLc and TG with the use of fluvastatin compared to simvastatin, whilst levels of HDLc resist to increase. Conversely, the increase in TGP levels are associated with HD and the use of statins, preferably simvastatin and PE practice. Moreover, PE seems to potentialize muscle injury induced by statins.

Keywords: statins, physical exercise, myopathies, lipidic profile.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença Arterial Coronariana

A aterosclerose, doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de lípidos e componente fibroso em grandes artérias, é a causa primária de doença arterial coronária (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC), sendo responsável por aproximadamente 50% das mortes em países ocidentais. ⁽¹⁾ O envelhecimento progressivo predispõe ao surgimento de alterações degenerativas que, em conjunto com fatores de risco, promovem o aparecimento da doença cardiovascular. ⁽²⁾ A idade avançada é correlacionada com a perda da integridade do endotélio, comprometida por alguns fatores de risco, e incapaz de ser reparada devido ao envelhecimento das células endoteliais e substratos subendoteliais. A propósito, a fisiopatologia da doença arterial coronária (DAC) tem sido redirecionada com o estudo da participação relevante do endotélio, dos fatores trombolíticos e das possibilidades de intervenção passíveis de modificar a formação e instabilização da placa aterosclerótica. ⁽³⁾

A expressão fator de risco refere-se a um conceito de importância crescente para as doenças crônicas não transmissíveis. Estas afecções caracterizam-se, geralmente, por etiologia multifatorial e pelo incipiente estado do conhecimento sobre os mecanismos etiológicos e fisiopatológicos a elas relacionadas, dificultando intervenção sistemática em nível de saúde pública. Entretanto, estudos epidemiológicos têm mostrado, consistentemente, relação entre determinados fatores e doenças. Além disso, tem-se verificado que o controle da exposição a estes fatores implica em reduzir mortalidade, prevalência e surgimento tardio de doenças. ⁽⁴⁾

São vários os fatores de risco que se relacionam a DAC, tais como idade avançada, sexo masculino, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia incluindo níveis séricos elevados da fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDLc) e níveis séricos reduzidos da fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc), além de diabetes melito, obesidade e sedentarismo. À medida que estes fatores se associam, o risco para a doença aumenta progressivamente, partindo de quatro vezes com a associação de dois fatores até cerca de 15 vezes, com a associação de todos eles. ⁽³⁾

Embora a doença arterial resulte de mecanismos multifatoriais, no sexo feminino 25% a 50% da redução dos riscos são atribuídos às alterações metabólicas favoráveis das lipoproteínas na pré-menopausa. De fato, o aumento da mortalidade cardiovascular na mulher ocorre, em média 10 anos após a do homem. Nesse contexto, a redução dos níveis lipídicos tem efeitos benéficos na redução dos eventos coronários, tendo em vista sua relação com o processo aterosclerótico, do qual participa o acúmulo de lípidos e componente fibrinoso nas artérias. ⁽⁵⁾

1.2 Dislipidemias

Por sua propriedade hidrofóbica, os lipídios são impedidos de alcançar os tecidos na forma livre. Assim, para circularem no sistema aquoso do plasma são complexados em macro moléculas miscíveis em água. O sistema mais simples consiste em ácido graxo e albumina, proteína mais abundante no plasma. O outro sistema, que agrega cerca de 95% dos ácidos graxos do plasma sanguíneo, é formado por partículas esféricas de alto peso molecular denominadas lipoproteínas. Essas partículas são

constituídas por um núcleo composto de triglicérides (TG) e colesterol esterificado (CE) e uma camada externa formada por fosfolípidos, colesterol livre e proteínas. Esse componente protéico das lipoproteínas é denominado de apolipoproteínas (apo) e são classificadas em vários tipos, entre elas destacam-se: apo A (apo A-I, apo A-II, e apo A-IV), apo B (apo B-100 e apo B-48) apo C (apoC-I, apoC-II, apoC-III) e apo E. ⁽⁶⁾

As lipoproteínas são formadas principalmente no fígado e intestino e catabolizadas por tecidos hepáticos e extra-hepáticos. Essas partículas, em função de sua densidade determinada por ultracentrifugação, são divididas em cinco classes, que diferem entre si por sua composição lipídica e protéica e função metabólica. São elas: quilomicrom (QM), lipoproteína de maior diâmetro e menor densidade, é rico em TG e responsável pelo transporte de lipídios obtidos na dieta e absorvidos no intestino; lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL = *very low density lipoprotein*) é formada no fígado e transporta principalmente TG endógeno; lipoproteína de densidade intermediária (IDL = *intermediate density lipoprotein*) é derivada de VLDL e rica em TG; lipoproteína de baixa densidade (LDL = *low density lipoprotein*) derivada de IDL é rica em colesterol e responsável por seu transporte na circulação; lipoproteína de alta densidade (HDL = *high density lipoprotein*), formada no fígado, intestino e circulação é rica em proteínas e remove o colesterol dos tecidos periféricos para a circulação e daí para o fígado, processo conhecido como transporte reverso do colesterol, sendo eliminado para o intestino pelas vias biliares. ⁽⁶⁾

Diversos fatores estão envolvidos na gênese das lesões ateroscleróticas, destacando-se as dislipidemias que são alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionam repercussão nos níveis séricos das lipoproteínas. Estudos anatomopatológicos experimentais, clínicos e

epidemiológicos evidenciaram a relação entre dislipidemias, em particular a hipercolesterolemia, e DAC. ⁽⁷⁾ Em 1930, foi descrita pela primeira vez a associação entre níveis séricos elevados de colesterol e doença aterosclerótica. Subseqüentemente, alguns estudos epidemiológicos prospectivos como o *Coronary Heart Disease in Seven Countries* ⁽⁸⁾ e o estudo de Framingham ⁽⁹⁾ confirmaram a relação entre níveis séricos elevados de colesterol e DAC. O risco aterogênico é potencializado quando há simultaneidade de baixos valores de HDLc e elevados de LDLc. ⁽¹⁰⁾

A IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia ⁽¹¹⁾ destaca aspectos bioquímicos e etiológicos para a classificação das dislipidemias. Nesse contexto, a classificação bioquímica considera a determinação dos níveis de colesterol total (CT), TG e HDLc por meio de métodos diretos de quantificação. Nesse caso, incluem-se: hipercolesterolemia isolada caracterizada pela elevação isolada de CT, em geral representada por aumento nos níveis de LDLc; hipertrigliceridemia isolada, com elevação isolada de TG, em geral representada por aumento nos níveis de VLDL, ou QM, ou ambos; hiperlipidemia mista, com valores aumentados de CT e TG e reduzidos de HDLc isolados ou em associação com aumento nos níveis de LDLc e ou TG. A classificação etiológica compreende as dislipidemias primárias e secundárias, sendo as primárias relacionadas a causas genéticas com algumas se manifestando principalmente sob influência ambiental, como dieta inadequada e ou sedentarismo, enquanto as dislipidemias secundárias são decorrentes de doenças, medicamentos e hábitos de vida.

Fredricson *et al.* ⁽¹²⁾ propuseram inicialmente uma classificação baseada nos métodos de eletroforese e ultracentrifugação, além da aparência do plasma obtido em amostra no jejum. Nesse caso, são reconhecidos seis fenótipos identificados como

tipos I, IIa, IIb, III, IV e V. O tipo I caracteriza-se por hipertriglicemia às custas do excesso de QM, observando-se uma camada cremosa acima de uma coluna líquida de plasma transparente, representada por densa faixa na eletroforese. O tipo IIa caracteriza-se por aumento nos níveis do CT, mantendo-se, no entanto, o plasma límpido. Na eletroforese, há uma faixa intensamente corada, referentes às betalipoproteínas, equivalente na ultracentrifugação a aumento dos níveis plasmáticos de LDLc. O tipo IIb representa elevação plasmática concomitante de CT e TG, com plasma geralmente turvo. A eletroforese mostra faixas de beta e pré-betalipoproteínas, intensamente coradas, e a ultracentrifugação exhibe aumento nos níveis de LDL e VLDL. O tipo III, relativamente incomum, caracteriza-se por uma fração de VLDL com mobilidade eletroforética anormal; esse fenótipo é conhecido como doença da beta larga. O plasma, após 24 horas, é turvo, com leve camada cremosa, na parte superior que corresponde a QM. A banda beta da eletroforese está alargada, correspondendo à elevação das IDL. As concentrações de CT e TG estão elevadas e a relação CT/TG é de aproximadamente 1. O tipo IV caracteriza-se por aumento no nível de TG em decorrência do acúmulo das pré-betalipoproteínas, correspondente à elevação da VLDLc, o plasma tem aspecto turvo. O tipo V apresenta CT pouco aumentado e aumento importante do TG por elevação concomitante de QM e pré-betalipoproteínas. O plasma de jejum apresenta uma camada cremosa, superior, que corresponde aos QM e outra turva, inferior, que corresponde aos TG endógenos.^(13, 14)

1.3 Terapêutica Medicamentosa nas Dislipidemias e Efeitos Colaterais

O tratamento farmacológico das dislipidemias possibilita a regressão e ou estabilização de placas ateromatosas, além da diminuição de morbidade e mortalidade dependentes de comprometimento aterosclerótico. O advento de novos fármacos tem, nesse sentido, propiciado controle prolongado e relativamente seguro de indivíduos dislipidêmicos, especialmente os hipercolesterolêmicos. ⁽¹⁵⁾ Nas últimas décadas acumularam-se dados que evidenciam os benefícios resultantes do tratamento das dislipidemias por meio dos fármacos hipolipemiantes, incluindo medicamentos que agem na síntese intracelular do colesterol (estatinas), inibidores específicos de sua absorção (ezetimiba) e bloqueadores do ciclo êntero-hepático (resinas seqüestradoras de ácidos biliares). ⁽⁷⁾

As estatinas têm como mecanismo básico de ação a inibição da enzima HMG-CoA (hidroximetilglutaril coenzima A) redutase que regula a produção do colesterol intracelular e hepático. Essa enzima catalisa a conversão da HMG-CoA, vindo do acetato, em ácido mevalônico, que leva à síntese do colesterol. Os agentes das estatinas para uso clínico são lovastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina entre outros, reconhecidos como inibidores específicos, reversíveis e competitivos da HMG-CoA redutase. O resultado é a diminuição da síntese hepática do colesterol, levando ao aumento da síntese de receptores LDL na superfície do hepatócito e, conseqüentemente, aumento da remoção de LDL, podendo também reduzir sua absorção intraluminal. ⁽¹⁶⁾

Inicialmente, as estatinas foram isoladas a partir de cultura de fungos (a mevastatina, do *Penicillium citrinum*; a lovastatina, do *Aspergillus terreus*; a

pravastatina, da *Nocardia autrophica*). A simvastatina desenvolveu-se a partir de modificações estruturais da lovastatina. Surgiram, posteriormente, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina (retirada do mercado), rosuvastatina e pitavastatina. Apresentadas como lactonas, a lovastatina e a simvastatina inibem a HMG-CoA redutase somente após hidrólise no fígado e, por isso, são consideradas pró-drogas; as demais, consideradas fármacos ativos, apresentam-se na forma hidroxiácida e não necessitam daquela transformação. A absorção é intestinal; a metabolização se processa no fígado e a excreção é por via intestinal (a maior parte) e via renal. ⁽⁷⁾ A maioria das estatinas é metabolizada pela via do citocromo P450 3A4, sendo que a fluvastatina usa a via P450 2C9 e a pravastatina é transformada enzimaticamente no citosol do hepatócito e não usa as enzimas do citocromo. ⁽¹⁷⁾ Diferem em relação ao porcentual de absorção, ao efeito da alimentação sobre o aproveitamento sistêmico, à ligação com as proteínas plasmáticas, à extração hepática e à meia-vida plasmática. ^(17, 18)

Além de inibir parcialmente a HMG-CoA redutase, diminuindo a síntese intracelular do colesterol, as estatinas aumentam o número de receptores de LDL (receptores B/E), principalmente no fígado, provocando, assim, maior depuração dessas partículas e conseqüente declínio de seus níveis plasmáticos. Adicionalmente, interferem na secreção de VLDL, IDL e apo B, contribuindo, assim, para a redução de LDL circulantes. A menor produção de VLDL e a maior captura pelas células hepáticas de remanescentes de VLDL (receptores B/E) são responsáveis pela diminuição da trigliceridemia. As estatinas também induzem elevações discretas de HDL, provavelmente por diminuir a atividade da proteína de transferência do colesterol-éster (CETP) e por aumentar a síntese de apo A-I. Não estimulam a remoção de QM e, praticamente, não agem sobre os níveis plasmáticos da lipoproteína (a) [Lp (a)]. ⁽¹⁹⁾

Na prática, em doses habituais, as estatinas reduzem os valores de CT (de 15% a 60%), LDLc (20% a 60%) e TG (10% a 20%) e aumentam os de HDLc (5% a 10%). Essas variações diferem para cada fármaco e são dose-dependente; observadas a partir de 15 dias de uso, estabilizam-se a partir dos 30 dias e mantêm-se com o uso contínuo. Se ocorrer interrupção do tratamento, as taxas lipídicas se modificam e tendem a retornar às anteriores em cerca de 30 dias. ^(17, 18) A propósito, estudos experimentais, em coelhos hiperlipidêmicos mostraram redução significativa nos níveis de colesterol plasmático mediante tratamento por 15 dias com atorvastatina (10mg/dia), fluvastatina (20mg/dia), pravastatina (20mg/dia) e simvastatina (15mg/dia), sem diferença em relação ao medicamento empregado. ⁽²⁰⁾

Paralelamente à ação no perfil lipídico, as estatinas possuem outros efeitos, conhecidos como pleiotrópicos incluem - se nesse caso: 1) aumento da atividade de óxido nítrico sintase (NOS), óxido nítrico (NO) e inibição da endotelina, melhorando a função endotelial; 2) diminuição dos valores da proteína C-reativa, provocando efeito antiinflamatório; 3) inibição da migração e proliferação das células musculares lisas e da formação das células espumosas; 4) diminuição de fator tecidual e agregação plaquetária; 5) estabilização da placa aterosclerótica; 6) menor formação de osteoclastos e estimulação da formação de osteoblastos (efeito antiosteoporótico); e 7) modulação da função imune. Esses efeitos são variáveis, não comuns a todas as estatinas, necessitando de comprovação mais ampla. ⁽²¹⁾

As estatinas são bem toleradas pela maioria dos pacientes, no entanto, vários efeitos colaterais podem surgir, dependendo do uso desses medicamentos. Incluem-se, intolerância digestiva, cefaléia, distúrbios do sono, alopecia, disfunção erétil, alergias de pele, alterações hematológicas, dores articulares e neuropatia

periférica, entre outros. A necessidade de suspender o uso de uma estatina por causa dos efeitos colaterais ocorre em média de 2,5% a 3% dos casos, independentemente de qual a estatina empregada. Os principais efeitos colaterais dependentes do emprego desses medicamentos são miopatia e hepatopatia. O aumento da transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP), em consequência do uso das estatinas, ocorre em 0,5% a 2% dos casos e é dose-dependente. Recomenda-se que diante do aumento das transaminases acima de três vezes o limite superior da normalidade, o tratamento seja suspenso ou pelo menos a dose reduzida. O aumento dessas enzimas usualmente ocorre nas primeiras 12 semanas de tratamento. ⁽²²⁾

Os fibratos reduzem até 50% os níveis de VLDLc e, conseqüentemente, de TG, com modesta redução nos níveis de LDLc, enquanto que há aumento na concentração de HDLc em torno de 10%. Esses fármacos estimulam a lipase lipoprotéica, aumentando a hidrólise de TG presente em QM e VLDL e, provavelmente, também reduzem a produção de VLDL hepática e aumentam sua recaptação ⁽¹⁶⁾. Santos *et al.* ⁽²³⁾ submeteram 1.943 pacientes dislipidêmicos a tratamento dietético e medicamentoso com fibrato (500mg/dia), pelo período de oito semanas e observaram significantes reduções de CT (19,89%), TG (29,59%), LDLc (14,89%) e VLDLc (14,4%) e aumento da fração HDLc (18,14%). Apresentando como principais efeitos colaterais mialgia, diarreia, câimbras musculares, náuseas e vômitos. ⁽¹⁶⁾

1.3.1 Lesão em Tecido Muscular Esquelético

O tecido muscular esquelético é composto por células alongadas de contornos poligonais, multinucleadas e dispostas em feixes longitudinais denominados

fascículos. Os fascículos contêm número variável de fibras, estando delimitadas por tecido conjuntivo denso denominado perimísio. Cada fibra muscular é constituída por uma lâmina basal e pelo plasmalema que circunda uma massa citoplasmática denominada sarcoplasma. Além das organelas específicas, o sarcoplasma contém numerosas miofibrilas com diâmetro de 1 a 2 μ m. Estas se estendem, em sua maioria, de uma extremidade a outra da fibra. Em sua estrutura, as miofibrilas são formadas por miofilamentos organizados de tal modo a construir as unidades contráteis, os sarcômeros. A formação dos sarcômeros ocorre na periferia em direção ao centro do miotubo em formação, e uma vez completado o processo, os núcleos migram do centro para a periferia. Paralelamente, ocorre o desenvolvimento do sistema de membranas das outras organelas, que também está envolvido no mecanismo da contração muscular. ⁽²⁴⁾

Uma estrutura importante para manutenção da fibra muscular é a lâmina basal localizada externamente à membrana plasmática. Em posição externa a esta estrutura inserem-se numerosas fibras reticulares do endomísio. Denomina-se sarcolema ao conjunto formado pela lâmina basal e as fibras reticulares. Entre o sarcolema e o plasmalema, em depressões rasas, observa-se um espaço de 20nm onde estão localizadas as células miosatélites. Estas células indiferenciadas são pequenas, possuem um único núcleo e atuam como células regenerativas. A regeneração das fibras musculares ocorre mediante a diferenciação destas células satélites em mioblastos, os quais se fundem formando miotubos, que, por sua vez, diferenciam-se em fibras musculares jovens e posteriormente adultas. ⁽²⁵⁾

Cada músculo é innervado por um ou mais nervos contendo fibras motoras e sensitivas. O ponto de entrada do nervo no músculo é denominado “ponto motor”. Além disso, cada fibra nervosa inerva determinado número de fibras musculares.

Denomina-se unidade motora o conjunto das fibras musculares inervadas por um neurônio motor. As fibras musculares pertencentes a uma unidade motora são idênticas, tanto em suas propriedades fisiológicas, como em suas reservas enzimáticas. ⁽²⁶⁾ Assim, todas as fibras dependentes de uma mesma unidade motora possuem as mesmas características morfológicas, metabólicas e contráteis. ⁽²⁵⁾ As células musculares são capazes de responder a estímulos elétricos e se contrair. Em seu sarcoplasma são observadas miofibrilas que atuam na produção de trabalho mecânico, à custa de energia química. Esta é obtida a partir de depósitos de substâncias energéticas representadas por ATP, fosfocreatina, glicogênio e lipídios. ⁽²⁶⁾

Com base em critérios fisiológicos, bioquímicos e morfológicos, são descritas basicamente três sub-populações de fibras estriadas esqueléticas ⁽²⁴⁾. As fibras tipo I, denominadas *slow oxidative* (SO), possuem pequeno diâmetro, intenso metabolismo oxidativo e habilidade contrátil lenta. Essas fibras, também chamadas de fibras tônicas ou vermelhas por sua alta concentração de mioglobina, são altamente resistentes à fadiga. As fibras tipo I são solicitadas isoladamente das brancas em atividades de baixa intensidade, quando a tensão muscular durante a contração é pequena, e o metabolismo é predominantemente aeróbico. As fibras tipo IIb, reconhecidas como *fast glycolitic* (FG), possuem maior diâmetro, reduzido teor de enzimas da via oxidativa, elevado metabolismo glicolítico, intensa atividade ATPase, habilidade contrátil rápida e baixa resistência à fadiga. São também chamadas de fibras fásicas ou brancas devido à maior quantidade de mioglobina. Desenvolvem maior força de contração em um curto período de tempo, conduzindo a fibra muscular à hipertrofia. ⁽²⁴⁾

As fibras tipo IIa, por sua vez, são denominadas *fast oxidative glycolitic* (FOG) ou fibras vermelhas de contração rápida e possuem diâmetro intermediário entre os tipos acima citados e metabolismo oxidativo e glicolítico. Apresentam habilidade contrátil rápida, alta concentração de mioglobina, média densidade de mitocôndrias, rápido tempo de contração, média capacidade de tensão e moderada atividade ATPase miofibrilar. Além desses três tipos, foi descrito também um quarto tipo de fibra muscular denominado IIc. Este tipo possui características embrionárias, sendo encontrado em maior ou menor número durante o processo de regeneração muscular. ^(25, 27, 28)

Vários fatores podem alterar os padrões anatômicos e funcionais musculares, caracterizando a miopatia. O efeito colateral potencialmente mais grave das estatinas é a miopatia, e ocorre em cerca de 5% dos pacientes tratados englobando diversas condições. Destacam-se mialgia, caracterizada como dor com ou sem fraqueza muscular, não acompanhada do aumento da enzima muscular creatinafosfoquinase (CPK) e miosite, identificadas como sintomas musculares com aumento da CPK. Entretanto, há possibilidade da ocorrência de aumento nos níveis da CPK, potencialmente grave, sem qualquer sintoma muscular. Desse modo, é recomendada a monitorização da CPK durante o tratamento com as estatinas. A rabdomiólise, que define os sintomas musculares acompanhados de aumento importante nos níveis da CPK (em geral acima de 10 vezes o limite superior da normalidade), leva ao aumento nos níveis da creatinina, com disfunção renal, urina escura e mioglobinúria. É potencialmente fatal, aparecendo a cada 100 mil prescrições de estatina. ⁽²²⁾

Algumas situações são fatores de risco para a miopatia induzida pelas estatinas. Nesse contexto, incluem-se interações medicamentosas (polimedicados), altas

doses das estatinas, idade avançada, sexo feminino, pequena estrutura corporal, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, diabetes melito, insuficiência hepática, doenças hepatobiliares obstrutivas, hipotireodismo e período perioperatório.⁽²⁹⁾ A propósito, inúmeros estudos clínicos com amplas casuísticas avaliaram a eficácia e tolerância das estatinas. O estudo Excel⁽³⁰⁾ demonstrou que, entre 8.245 pacientes tratados com lovastatina durante 48 semanas, a miopatia ocorreu em apenas um paciente (0,1%) na dose de 40mg/dia, e em quatro pacientes (0,2%) na dose de 80mg/dia. No mesmo estudo, em análise de 3.390 mulheres, a miopatia foi rara e ocorreu apenas em quatro casos, sem associação com insuficiência renal ou mioglobulinúria. Queixas musculares foram freqüentes entre as mulheres, sem caracterizar miopatia, ocorrendo em 6,6% das tratadas com dose de 20mg/dia, sem diferença com as que receberam placebo.

O estudo 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*)⁽³¹⁾ acompanhou, durante 5,4 anos, 4.444 pacientes com níveis de CT variando entre 240 e 275mg/dL; no grupo tratado (n = 2.221) ocorreu somente um caso de rabdomiólise em uma mulher que recebia 20mg/dia de simvastatina, cuja recuperação foi completa com a interrupção do tratamento. Elevações transitórias de CPK (> 10 vezes) foram observadas em seis pacientes do grupo com medicamento, nos quais não se detectou essa elevação, como também não houve manifestação clínica muscular ou fadiga.

O estudo CARE⁽³²⁾ compreendeu a avaliação de 4.159 indivíduos com níveis de LDLc entre 115 e 174mg/dL e CT menor que 240mg/L, com seguimento de 5 anos. Entre os pacientes que receberam 40mg/dia de pravastatina (n = 2.081), nenhum apresentou miosite; entre aqueles com placebo, quatro apresentaram essa alteração muscular. Por sua vez, nível aumentado de CPK (> 10 vezes) ocorreu em 12 e sete

pacientes dos grupos tratado e placebo, respectivamente. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto aos efeitos adversos.

Recentemente, o *Heart Protection Study –HPS* ⁽³³⁾ avaliou um total de 20.536 pacientes de alto risco que usavam 40mg de simvastatina por dia. Verificou-se redução do risco de infarto agudo do miocárdio, de AVC e de revascularização do miocárdio em aproximadamente um terço dos pacientes após 5 anos de tratamento. Os perfis de segurança da simvastatina e do placebo foram semelhantes, com incidência baixa de miopatia, que ocorreu apenas em 11 doentes tratados com simvastatina e em seis com placebo.

O uso de fibratos também pode associar-se a complicações musculares, sendo as queixas mais freqüentes fadiga muscular e mialgia, e raramente miosite. Aumento da CPK é infreqüente, assim como rabdomiólise, na vigência de monoterapia e função renal normal. Distúrbios musculares com o uso de fibratos podem ser desencadeados por insuficiência renal, hipoalbuminemia, hipotireoidismo e administração de diuréticos. ⁽¹⁵⁾

Por outro lado, o bezafibrato, largamente utilizado, tem demonstrado baixa incidência de efeitos adversos musculares. Em casuística de aproximadamente 3.000 franceses tratados com bezafibrato não houve aumento significativo nos níveis de CPK. Entretanto, miopatia e rabdomiólise foram observadas em pacientes com insuficiência renal submetidos à posologia de 800mg/dia, excedendo assim a recomendação usual (400 a 600mg/dia); o quadro renal regrediu após interrupção do tratamento. Em doses de até 600mg/semana esse fármaco não provocou distúrbios musculares em pacientes com disfunção renal. ⁽³⁴⁾

1.4 Aspectos Bioquímico e Histológico Muscular no Exercício Físico

A inatividade física e o baixo nível de condicionamento físico são considerados fatores de risco para mortalidade prematura, tão importante quanto tabagismo, dislipidemia e hipertensão arterial. ⁽³⁵⁾ Estudos epidemiológicos têm demonstrado forte relação entre inatividade física e presença de fatores de risco cardiovasculares como hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e obesidade. ^(36, 37) Desse modo, a prática regular de exercício físico é recomendada para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, seus fatores de risco, e outras doenças crônicas. ⁽³⁷⁾

O exercício físico, de forma geral, caracteriza-se por atividade que eleva significativamente a necessidade energética do organismo, exigindo, portanto, alterações agudas expressivas tanto no metabolismo celular como no controle neuroendócrino. Por outro lado, a execução regular de exercícios físicos (treinamento físico) pode provocar adaptações metabólicas e endócrinas crônicas distintas daquelas observadas em uma única sessão de exercícios. Essas adaptações são alterações estruturais e funcionais no sistema cardiovascular, que podem resultar na prevenção de acometimentos cardiovasculares. ⁽³⁸⁾

O exercício físico praticado regularmente produz modificações no metabolismo lipídico e lipoprotéico, sendo controvertidas às opiniões a respeito do tipo e intensidade da atividade física. Ainda, é necessário esclarecimento sobre os mecanismos de ação do exercício físico nos níveis plasmáticos de lipoproteínas. ⁽³⁹⁾ Indivíduos ativos fisicamente apresentam maiores níveis de HDLc e menores níveis de TG, LDLc e VLDLc, comparados a indivíduos sedentários. Estudos de intervenção

demonstram que perfis desfavoráveis de lipídios e lipoproteínas melhoram com o treinamento físico ⁽⁴⁰⁾, independente de sexo, peso corporal e adoção de dieta, porém, há possibilidade de serem dependentes do grau de tolerância à glicose. ^(40, 41, 42)

Exercícios de alta intensidade, realizados em faixa de 85% a 90% e em torno de 50% a 70% do consumo máximo de oxigênio (VO₂ max), respectivamente, podem induzir modificações favoráveis e consistentes sobre o perfil lipídico. Em geral, os exercícios de alta intensidade reduzem os níveis plasmáticos de TG e aumentam os níveis séricos de HDLc. Por outro lado, há relato que revela que os níveis séricos de colesterol total (CT) não são modificados por programas de exercício físico. Entretanto, o fracionamento das lipoproteínas mostra que, em geral, a atividade física regular leva a aumento nos níveis de HDLc e redução de LDLc ⁽⁴³⁾. A propósito, Williams *et al.*, ⁽⁴⁴⁾ estudando os efeitos do exercício na perda de peso em homens moderadamente obesos, demonstraram redução na concentração plasmática de LDL pequenas e densas, associadas a risco aumentado de DAC, após sete meses de exercício, sem, entretanto, alterar os níveis plasmáticos de LDLc.

Em adição, exercícios de baixa intensidade podem atuar na redução do peso corporal, e nos níveis plasmáticos de insulina no jejum e de HDLc, elevando principalmente a fração HDL₂. ⁽⁴³⁾ Stubbe *et al.* ⁽⁴⁵⁾ comparando os efeitos dos exercícios de alta e baixa intensidade sobre os níveis de HDLc, encontraram elevação de HDLc somente no grupo com exercícios de baixa intensidade. Recentemente, Cheik *et al.* ⁽⁴⁶⁾ analisaram ratos machos Wistar com o objetivo de comparar os efeitos crônicos do treinamento físico, realizado duas e cinco vezes, consecutivamente, por semana e verificaram que ambos os protocolos de exercício físico diminuíram significativamente

a colesterolemia e a trigliceridemia e aumentaram percentualmente a fração lipídica de HDLc.

Os efeitos favoráveis do exercício físico sobre o perfil lipoprotéico são bem evidenciados em pacientes dislipidêmicos (em geral hipertrigliceridêmicos puros ou com hipercolesterolemia associada e níveis reduzidos de HDLc), em presença de padrão alimentar adequado. ⁽⁴³⁾ Pitanga ⁽⁴⁷⁾ observou associação entre intensidade da prática de exercício físico e níveis de CT e TG e a relação colesterol CT/HDLc em 35 mulheres e 21 homens. Os resultados apontaram que a intensidade de exercício físico, entre homens, foi negativamente correlacionada com os níveis de TG e o índice CT/HDLc, sem relação no grupo feminino. Após ajuste estatístico dos efeitos do VO₂ máx e da quantidade de gordura corporal, observou-se que os coeficientes de correlação perderam força, demonstrando que ambas variáveis podem desempenhar importante papel nas associações entre exercício físico e perfil lipídico. Isso sugere que o maior gasto energético pela prática de exercício físico pode influenciar em valores mais favoráveis no perfil lipídico, principalmente em indivíduos do sexo masculino, porém os níveis de condicionamento aeróbio e de gordura corporal parecem modular essas associações.

Exercícios de alta intensidade, além de influenciarem o perfil lipídico podem alterar níveis séricos de enzimas que, como a CPK se encontram no músculo, coração e cérebro. Durante exercício, em especial de alta intensidade, quantidades consideráveis de CPK encontram-se no líquido extracelular e no plasma em consequência das mudanças na atividade da membrana, isto é, devido à presença de metabólitos locais ou ao mecanismo de estresse provocado pelo exercício. Os níveis

séricos de CPK aumentam após o exercício, conjuntamente à elevação do nível sérico de mioglobina e mioglobinúria. ⁽⁴⁸⁾

Apple & Rhoders ⁽⁴⁹⁾ observaram atividade elevada de CPK em humanos, 24 a 60 h após uma maratona, enquanto Armstrong *et al.* ⁽⁵⁰⁾ encontraram valores de CPK elevados entre 24 e 48 h após o exercício. Por outro lado, Manfredi *et al.* ⁽⁵¹⁾ detectaram aumento de quatro vezes no número de fibras musculares com lesão ultra-estrutural após a realização de exercício físico excêntrico, sem diferença significativa na atividade sérica da CPK. Segundo alguns autores, o estresse causado pelo exercício aumentaria a permeabilidade da membrana celular permitindo o extravasamento destas proteínas, que se encontram especificamente dentro dos músculos, para o plasma. Dessa forma, o ciclo contração-relaxamento executado pelas miofibrilas, que leva ao contínuo alongamento e encurtamento do sarcômero, seria suficiente para alterar a estrutura da membrana. ⁽⁵²⁾

Embora o treinamento físico induza adaptações benéficas, sabe-se que a realização de exercícios que envolvem ações excêntricas acima da intensidade habitual de esforço, geralmente resulta em lesão muscular. ⁽⁴⁹⁾ Nesse caso ela pode ser evidenciada por lesão ultra-estrutural, ruptura do sarcolema ^(50, 53) e aumento da atividade sérica de enzimas musculares como a CPK e a lactato desidrogenase ^(52, 54), além do aumento de macrófagos, monócitos e neutrófilos que também tem sido observado em resposta ao exercício intenso. ^(50,53)

A atividade das enzimas CPK e lactato desidrogenase (LD) no músculo esquelético é relativamente elevada em relação a outros tecidos. Dependendo do tipo e duração do exercício, estas podem ser liberadas das fibras musculares para a circulação sangüínea, devido à alteração na permeabilidade da membrana e ou lesão celular

induzida pela atividade contrátil aumentada. ⁽⁵⁵⁾ A atividade elevada de LD pode ser observada no plasma após exercício físico, no entanto, esta enzima tem pouco valor como marcador bioquímico de lesão muscular, uma vez que é amplamente distribuída no organismo, sendo encontrada em quantidades praticamente iguais no fígado, coração e músculo esquelético. ⁽⁵⁵⁾

A CPK também está presente em quantidades apreciáveis em outros órgãos, além do músculo esquelético, como por exemplo, no cérebro e coração, no entanto, sua atividade é cerca de cinco vezes maior no músculo esquelético quando comparada a outros órgãos. A diferença na distribuição dessas enzimas entre os tecidos, torna a CPK mais apropriada para avaliação da lesão muscular em relação à LD. ⁽⁴⁸⁾ Por outro lado, Santos *et al.* ⁽⁵⁶⁾ submeteram ratos Wistar à natação em intensidade moderada e extenuante, com o intuito de avaliar os efeitos do aumento na sobrecarga de treinamento sobre parâmetros bioquímicos e hormonais, mas não detectaram alterações significantes de CPK entre os grupos treinados, assim como nos controles.

No entanto, alterações histológicas foram observadas em músculo sóleo de ratos Wistar submetidos a treinamento em esteira. ⁽⁵⁷⁾ Nesse caso, houve aumento do diâmetro das fibras, acentuado polimorfismo de fibras, demonstrando a ocorrência de processo degenerativo muscular, que se exacerbou com o aumento do tempo de duração do treinamento físico. Além disso, ratos Wistar alimentados com dieta normal ou hipercalórica e submetidos à natação apresentaram no músculo tibial anterior segmentação longitudinal do citoplasma (*splitting*) e formação de fibras desnervadas. ⁽⁵⁸⁾

A propósito, problemas musculares antes e após o exercício físico têm sido apresentados também por pacientes dislipidêmicos em tratamento com estatina. ⁽⁵⁹⁾ Nesse contexto, são conflitantes os estudos com a prática de exercício físico e aumento

dos níveis de CPK em pacientes tratados com lovastatina. ⁽⁶⁰⁾ Recentemente, Sinzinger e O'Grady ⁽⁶¹⁾ relataram que 78% dos atletas profissionais com história familiar de hipercolesterolemia não toleraram tratamento com estatinas devido à dor muscular e câimbra. No entanto, a maioria deles não mostrou aumento do nível de CPK.

Por outro lado, Seachrist *et al.* ⁽⁶²⁾ ao administrarem cerivastatina na dosagem de 1,0mg/kg a ratos Sprague-Dawley fêmeas, observaram níveis significativamente mais elevados de CPK, que no grupo controle, sem associação com o exercício físico. Porém, detectou-se maior gravidade da degeneração músculo-esquelética no grupo sob exercício físico, sugerindo que o nível de CPK não deve ser o único parâmetro para avaliar a degeneração muscular, mas é importante também a avaliação muscular. Nesse caso, o exercício físico pode desencadear o dano muscular, induzido pela cerivastatina, permitindo que ele ocorra precocemente e com maior magnitude, do que naqueles sedentários.

Ainda são obscuros os mecanismos pelos quais o exercício físico, em associação com a estatina, contribui para a lesão muscular. ⁽⁶²⁾ O exercício físico pode afetar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de uma variedade de medicamentos, causando alteração na farmacocinética. Nesse caso, é possível que com o aumento do fluxo sanguíneo muscular, ocorra também a elevação do nível de medicamento no tecido muscular, e subsequente toxicidade. ⁽⁶³⁾

1.5 Objetivos

Este estudo teve como objetivos:

- 1) avaliar a influência do exercício físico no perfil lipídico em modelo experimental animal com dislipidemia;
- 2) avaliar a associação entre exercício físico e estatinas no controle do perfil bioquímico em modelo experimental animal com dislipidemia;
- 3) avaliar o efeito da associação entre exercício físico e estatinas na função muscular pela análise histológica, em modelo experimental animal com dislipidemia, visando detectar lesão muscular causada por estatina e sua potencialização mediante a prática de exercício físico aeróbio.

2. MATERIAL E MÉTODO

2.1 Material

2.1.1 Grupos experimentais

Os experimentos foram conduzidos de acordo com as recomendações dos Princípios Éticos na Experimentação Animal elaborado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), em conformidade com a lei 6.638 de 8 de maio de 1979, sendo apreciado e aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da FAMERP – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – SP (Protocolo 4998/2005 - Anexo 1).

Foram utilizados 80 ratos machos, da linhagem Wistar, com peso médio de $272,9 \pm 26,68$ g fornecidos pelo Biotério da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. Eles foram mantidos em gaiolas plásticas com dimensões de 30 x 16 x 19cm (Figura 1) com quatro animais em cada gaiola, forradas com maravalha (camas) e colocados em ambiente com temperatura controlada (média 22 °C) e ciclo claro-escuro de 12 horas, iniciando-se o ciclo claro em torno das 7:00 horas. A alimentação e a água foram fornecidas *ad libitum* trocados diariamente, e as camas três vezes por semana.



Figura 1: Gaiola coletiva utilizada para alojar os animais.

Conforme o tipo de dieta, a administração do medicamento hipolipemiante realizada por gavagem e a realização de exercício físico, os animais foram distribuídos em oito grupos aleatoriamente identificados a seguir.

- **Grupo 1 (G1)** – 10 animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração de hipolipemiante (simvastatina) e realização de exercício físico em esteira rolante, ambos durante 8 semanas.
- **Grupo 2 (G2)** – 10 animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração de hipolipemiante (simvastatina) durante 8 semanas, mantidos sedentários.

- **Grupo 3 (G3)** - 10 animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração de hipolipemiante (fluvastatina), com realização de exercício físico em esteira rolante, ambos durante 8 semanas.
- **Grupo 4 (G4)** - 10 animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração de hipolipemiante (fluvastatina) durante 8 semanas, mantidos sedentários.
- **Grupo 5 (G5)** - 10 animais submetidos à dieta com ração comercial (Purina) por 90 dias, com realização de exercício físico em esteira rolante durante 8 semanas.
- **Grupo 6 (G6)** - 10 animais submetidos à dieta com ração comercial (Purina) por 90 dias mantidos sedentários.
- **Grupo 7 (G7)** - 10 animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias, com realização de exercício físico em esteira rolante durante 8 semanas.
- **Grupo 8 (G8)** - 10 animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias, mantidos sedentários.

2.2 Método

2.2.1 Dieta hipercolesterolêmica

Os grupos G1, G2, G3, G4, G7 e G8 receberam dieta hipercolesterolêmica durante 90 dias e os grupos G5 e G6 receberam dieta padrão comercial (Purina). As dietas foram fornecidas duas vezes ao dia, às 8:00 e às 18:00 horas, em potes que

continham 100g. O Quadro 1 apresenta a composição da dieta hipercolesterolêmica oferecida aos animais.

Quadro 1: Nutrientes da ração hipercolesterolêmica oferecida aos animais de experimentação .

Ingrediente	Quantidade (g/kg dieta)
Amido	290,69
Amido dextrinizado	155,0
Caseína comercial	175,0
Sacarose	100,0
Celulose	50,0
Gordura de coco	120,0
Óleo de soja	47,5
Colesterol	12,5
Mistura mineral	35,0
Mistura vitamínica	10,0
L-Cistina	1,8
Bitartarato de colina	2,5
Tertbutilhidroquinona	0,014

Fonte: Reeves *et al.*⁽⁶⁴⁾

2.2.2 Tratamento com hipolipemiante

Os animais dos grupos G1, G2, G3 e G4, após 30 dias de dieta hipercolesterolêmica e certificação que se tornaram dislipidêmicos, receberam medicamento hipolipemiante (simvastatina ou fluvastatina), por gavagem (Figura 2) durante oito semanas, cinco dias na semana. O medicamento hipolipemiante foi macerado, pesado e dissolvido em soro fisiológico, administrado uma vez por dia, às 9:00 horas.

A dosagem do medicamento foi calculada pelo método de extrapolação alométrica, ⁽⁶⁵⁾ que se baseia na taxa metabólica do animal. Nesse caso, toma-se como referência um vertebrado cujos dados de farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento de interesse sejam conhecidos. A seguir são apresentados os procedimentos realizados neste estudo para os referidos cálculos.

1. Calculou-se o peso metabólico (PM) do animal modelo (homem) e do animal alvo (rato da linhagem Wistar). Denominou-se PM de um animal ao produto da elevação de sua massa a 0,75, conforme a seguinte equação:

$$PM = M^{0,75}$$

2. Dividiu-se a dose total indicada para o animal modelo, em mg, pelo seu PM.

3. Multiplicou-se o resultado pelo PM do animal alvo.

4. O resultado assim obtido foi a dose total, em mg, para o animal alvo.

5. Dividiu-se a dose total pelo peso do animal alvo.

6. O resultado foi a dose em mg/kg, para o animal alvo.

Este cálculo de extrapolação alométrica foi realizado semanalmente, devido à modificação do peso corporal dos animais. A dose inicial variou de 0,31 a 0,53mg



Figura 2: Procedimento de administração do medicamento, pelo método de gavagem.

2.2.3 Programa de treinamento físico

O programa de treinamento, ao qual foram submetidos os animais dos grupos G1, G3, G5 e G7, foi realizado em esteira rolante (Figura 3) para animais de pequeno porte, no Laboratório de Fisiologia do Estresse da Faculdade de Ciências e Tecnologia da UNESP – Campus de Presidente Prudente-SP. A esteira foi construída pelo SENAI de Presidente Prudente, baseada no modelo de Andrew.⁽⁶⁶⁾ Apresenta motor elétrico de 1.480 rotações

por minuto (rpm) e 1/3 Horse power (Hp), redutor de velocidade e esteira de lona (3m de comprimento) com suporte de madeira, dividida em oito pistas fechadas superiormente por vidro, para evitar a fuga dos animais.

Os animais caminharam a uma velocidade de 9,75 m/min, totalizando 585m a cada sessão de 60 minutos, caracterizando esforço de baixa intensidade (Figura 4). As sessões de treinamento foram realizadas cinco vezes por semana (segunda a sexta-feira) às 10:00 horas, durante oito semanas. O protocolo experimental de exercício utilizado compreendeu duas fases: adaptação - com sessões diárias de caminhada na esteira rolante com duração de 15, 30, 45 e 60 minutos durante os dez primeiros dias do treinamento, respectivamente; fase de treinamento - após a fase de adaptação, os animais foram submetidos a sessões diárias de 60 minutos de caminhada na esteira rolante, cinco dias por semana, durante oito semanas.

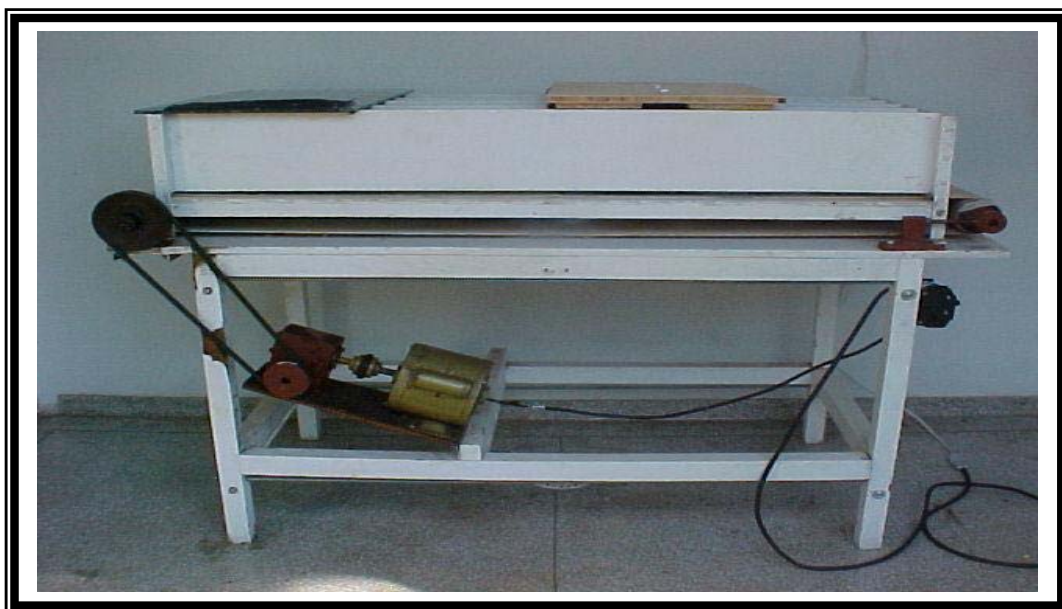


Figura 3: Esteira rolante utilizada para a realização do treinamento.



Figura 4: Animais caminhando durante o treinamento.

2.2.4 Análise bioquímica

Após a seleção dos 80 animais, estes foram mantidos em jejum por 12 horas e em seguida foi coletada amostra sanguínea, por punção cardíaca (Figura 5), para análise do perfil lipídico, incluindo dosagem sérica de colesterol total (CT), fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc), triglicérides (TG) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP), sendo definidos como parâmetros basais (tempo zero – T0). Novas amostras sanguíneas foram coletadas para análise do perfil lipídico e TGP após 30 dias da administração da dieta hipercolesterolêmica, sendo definidos como parâmetros

intermediários (tempo um – T1), e ao final do experimento sendo definidos como parâmetros finais (tempo dois – T2). Para a coleta das amostras sanguíneas, respeitou-se 12 horas de jejum e 24 horas de repouso. A avaliação em T1 foi realizada por amostragem, com intuito de confirmar alterações no perfil lipídico após 30 dias em dieta hipercolesterolêmica.

Os níveis séricos de TG e CT foram determinados por métodos colorimétricos enzimáticos, por dosagem direta, utilizando-se kit labteste em aparelho Cobas Mira S. Foi considerado como fração de colesterol não presente na lipoproteína de alta densidade (não-HDL) a diferença entre níveis séricos de CT e HDLc. ⁽⁶⁷⁾ Os níveis séricos de TGP foram determinados pelo método cinético enzimático conforme sistema de química clínica para aparelho Dimenson® marca Dade Behring. ⁽⁶⁸⁾



Figura 5: Procedimento de punção cardíaca para retirada de uma amostra sangue.

2.2.5 Análise morfológica

A avaliação morfológica dos músculos foi realizada no Laboratório de Fisiologia do Estresse da Faculdade de Ciências e Tecnologia da UNESP – Campus de Presidente Prudente. Foi realizado procedimento cirúrgico para a retirada do músculo sóleo do membro pélvico direito, para análise histológica (Figura 6 A-D). Amostras do ventre do músculo sóleo, medindo aproximadamente 2cm de comprimento e 0,5cm de diâmetro, com as fibras longitudinais dispostas no maior eixo do comprimento, foram congeladas em N-Hexana, previamente resfriada em nitrogênio líquido durante 1 a 2 minutos. ⁽⁶⁹⁾ A seguir, foram afixados em suportes metálicos, utilizando-se um adesivo especial (OCT - *Tissue Tek Compound*). Cortes histológicos de 8µm de espessura foram feitos em um micrótomo criostato modelo *HM 505 E Microm*, perpendicularmente ao maior eixo das fibras, à temperatura de -20°C. Em seguida foram corados pelo método hematoxilina e eosina (HE), que permite evidenciar a arquitetura fascicular geral da musculatura, tamanho e forma das fibras, posição e número de núcleos na célula, processos inflamatórios e basofilia citoplasmáticos. ⁽⁷⁰⁾

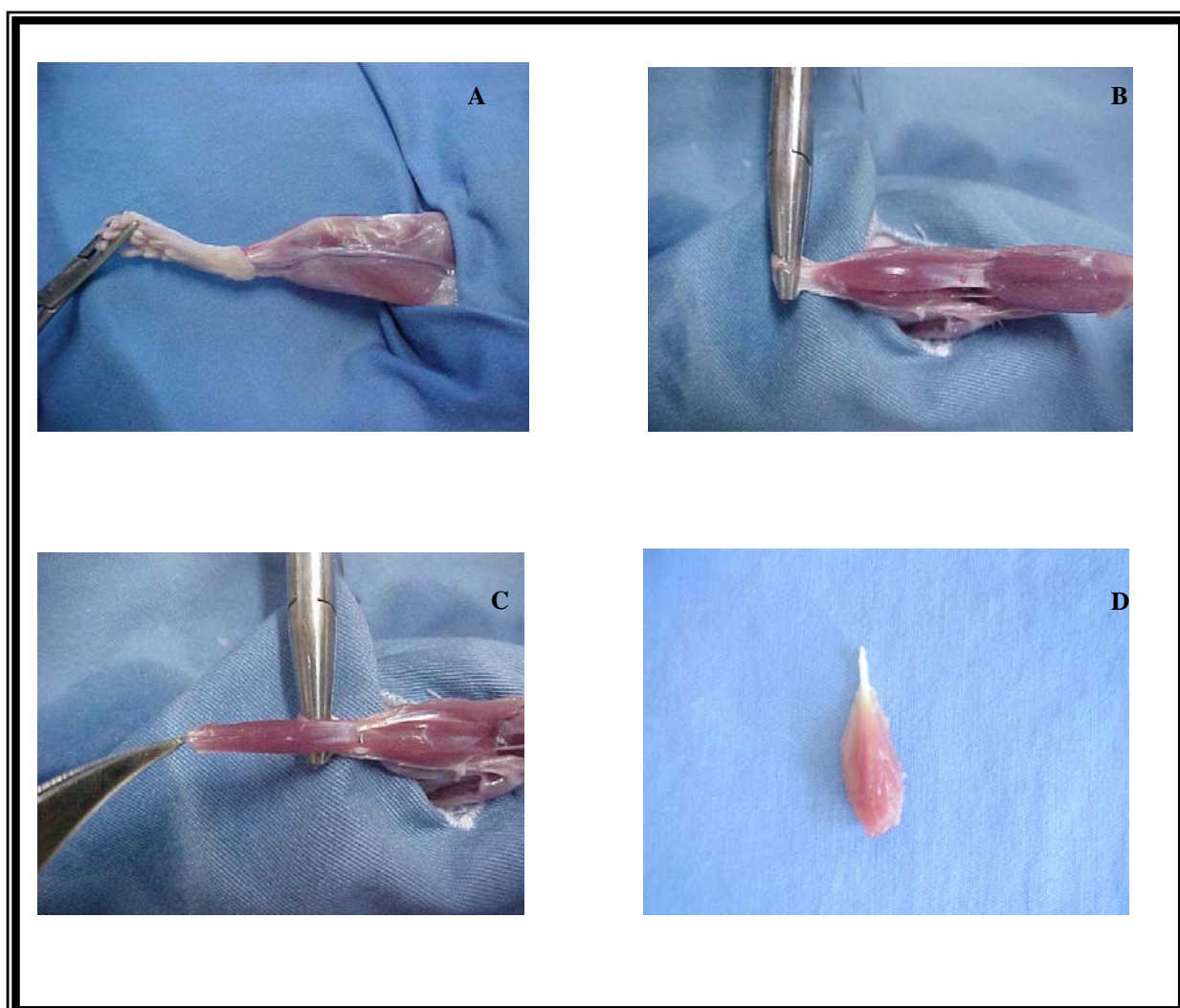


Figura 6: Dissecção dos músculos da coxa e perna de ratos Wistar. A: retirada do tecido epitelial das regiões da coxa e perna; B: rebatimento do músculo gastrocnêmio para exposição do músculo sóleo; C: procedimento para retirada do músculo sóleo, D: músculo sóleo dissecado.

2.2.6 Análise estatística

A análise descritiva dos dados compreendeu valores de média e desvio padrão e distribuição por boxplot dos níveis de CT, HDLc, fração colesterol não-HDLc, TG e TGP, considerando a evolução no tempo, referente aos períodos inicial e final do tratamento. O teste t-teste pareado foi utilizado para comparação entre valores médios do perfil bioquímico.

Para os parâmetros histológicos do músculo sóleo, utilizou-se análise qualitativa, considerando-se avaliações morfológicas do músculo, e quantitativa por meio de análise multivariada. Nesse caso, aplicou-se análise de componentes principais para determinação de fatores de associação entre os parâmetros histológicos: núcleo periférico, *splitting* (processo de divisão longitudinal), infiltrado inflamatório, fibra em degeneração (necrose), atrófica, edema, fibra arredonda, endomísio, perimísio, padrão fascicular. Considerou-se apenas o Fator 1 identificado como presença do núcleo periférico em contraposição com presença de *splitting* (processo de divisão longitudinal), infiltrado inflamatório, fibra em degeneração (necrose), atrófica, edema, fibra arredonda, endomísio, perimísio, padrão fascicular sendo realizada análise de variância (ANOVA). ⁽⁷¹⁾ Admitiu-se erro α de 5% com nível de significância para valor $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

3.1 Grupos experimentais

Os valores médios e desvios-padrão do peso corporal dos animais em T0 e T2 foram $272,9 \pm 3,0\text{g}$ e $388,2 \pm 5,9\text{g}$, respectivamente. A Tabela 1 apresenta os valores médios e desvios-padrão do peso dos animais no início do experimento (T0) e ao seu final (T2), para cada grupo submetido aos tratamentos, bem como a diferença dos pesos referente ao ganho de peso durante os três meses de experimento. Notou-se aumento significativo no peso corporal em todos os grupos, com valores médios referentes à diferença de peso variando entre $64,4 \pm 3,8\text{g}$ (G7: dieta hipercolesterolêmica e exercício físico) e $190,1 \pm 7,9\text{g}$ (G6: ração comercial e sedentarismo).

Tabela 1: Distribuição dos valores de média (M) e desvio-padrão (DP) para o peso corporal dos animais antes de serem submetidos aos tratamentos (tempo zero - T0) e após 3 meses de tratamento (tempo 2 - T2).

Grupo	Peso (gramas)			valor - p
	T0	T2	Diferença	
	M \pm DP	M \pm DP	M \pm DP	
1 (D+Si+Ex)	292,8 \pm 12,7	398,1 \pm 16,4	105,3 \pm 7,8	0,0001
2 (D+Si+Sd)	275,0 \pm 5,0	414,5 \pm 10,2	139,4 \pm 8,2	0,0001
3 (D+F+Ex)	292,1 \pm 8,2	407,1 \pm 15,3	115,0 \pm 10,5	0,0001
4 (D+F+Sd)	285,3 \pm 11,1	401,8 \pm 17,6	117,7 \pm 10,2	0,0001
5 (R+Ex)	265,3 \pm 5,5	372,3 \pm 11,2	107,0 \pm 9,6	0,0001
6 (R+Sd)	255,3 \pm 1,1	445,4 \pm 7,6	190,1 \pm 7,9	0,0001
7 (D+Ex)	263,7 \pm 4,0	324,1 \pm 6,3	64,4 \pm 3,8	0,0001
8 (D+Sd)	258,1 \pm 3,5	342,0 \pm 6,6	84,4 \pm 7,8	0,0001

p = nível de significância. D = dieta hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = Sedentário; F = fluvastatina; R = ração comercial.

3.2 Análise Bioquímica

A Figura 7 mostra os valores médios e desvios-padrão para níveis de CT, HDLc, não-HDLc, TG e TGP em 32 animais, antes de serem submetidos a dieta hipercolesterolêmica (tempo zero - T0) e após um mês da sua administração (tempo 1 - T1). Notou-se aumento significativo nos níveis de CT (de $90,5 \pm 25,8$ para $119,8 \pm 31,6$ mg/dL; $p=0,0001$) e não-HDLc (de $53,0 \pm 26,0$ para $99,6 \pm 29,4$ mg/dL; $p=0,0001$) e redução significativa nos níveis de HDLc (de $37,6 \pm 8,4$ para $20,1 \pm 5,7$ mg/dL; $p=0,0001$) após a ingestão da dieta hipercolesterolêmica. Não houve variação significativa nos níveis de TG e TGP, comparados os períodos T0 e T1.

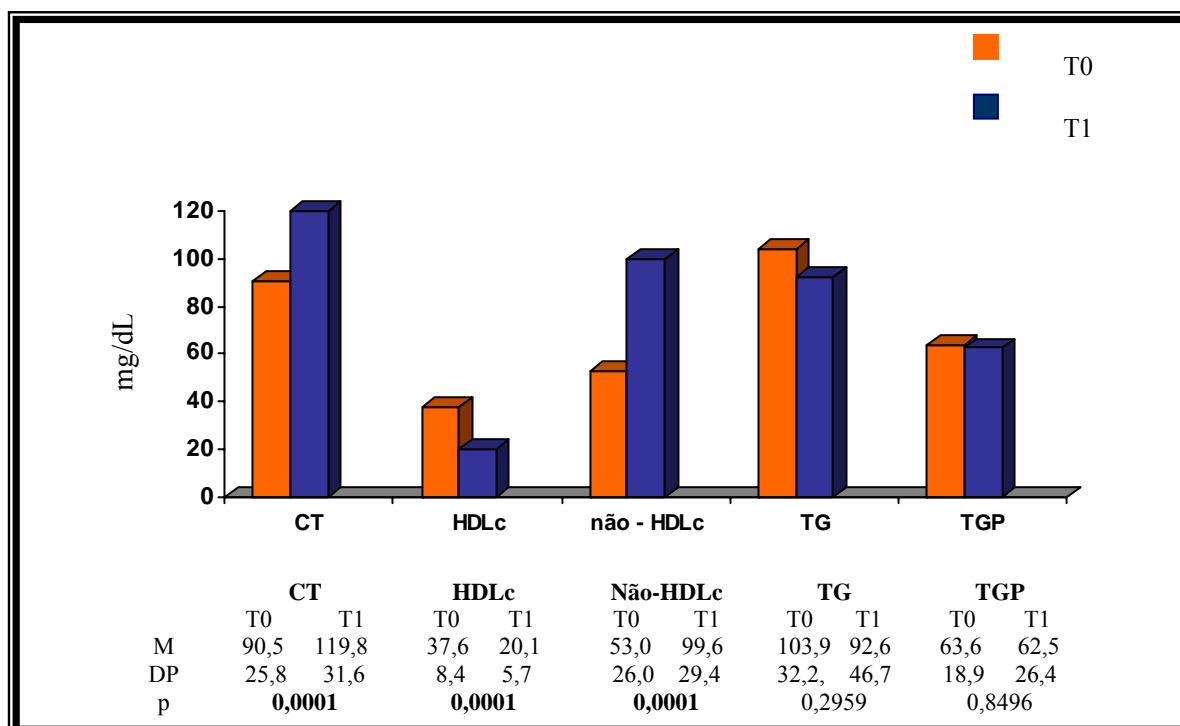


Figura 7: Distribuição dos valores de média (M) e desvio-padrão (DP) para colesterol total (CT), fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc); fração de colesterol não-HDLc (não-HDLc), triglicérides (TG) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP) em animais antes de serem submetidos a dieta hipercolesterolêmica (tempo zero - T0) e após 1 mês de dieta (tempo 1 - T1). p= nível de significância.

3.2.1 Colesterol total

A Figura 8 apresenta valores médios e desvios-padrão para os níveis de CT nos períodos referentes a tempo zero (T0), que corresponde ao momento antes dos tratamentos e tempo dois (T2), após sua aplicação. A análise comparativa entre T0 e T2 dentro de cada grupo mostrou valores significativamente mais elevados de CT nos animais mantidos com ração comercial e sedentarismo ($G6 = 79,7 \pm 12,4$ para $112,5 \pm 25,9$ mg/dL; $p = 0,0035$), enquanto valores significativamente reduzidos de CT foram detectados no grupo submetido à dieta hipercolesterolêmica e exercício físico ($G7 = 90,0 \pm 9,9$ para $62,5 \pm 7,0$ mg/dL; $p < 0,0001$).

A análise entre os grupos, considerando o período após tratamentos (T2) (Figura 8), mostrou valores significativamente reduzidos de CT nos animais submetidos a exercício físico e alimentados com ração comercial ($G5 = 69,1 \pm 18,9$ mg/dL), comparado àqueles sedentários alimentados com ração comercial ou com dieta hipercolesterolêmica ($G6 = 112,5 \pm 25,9$ mg/dL; $p = 0,0007$; $G8 = 97,8 \pm 10,6$ mg/dL; $p = 0,0011$). Valores significativamente reduzidos de CT também foram observados no grupo com exercício físico tratado com dieta hipercolesterolêmica ($G7 = 62,5 \pm 7,0$ mg/dL), comparado àqueles sedentários alimentados com a mesma dieta ($G8 = 97,8 \pm 10,6$ mg/dL; $p < 0,001$) e sedentários submetidos à ração comercial ($G6 = 112,5 \pm 25,9$ mg/dL, $p = 0,0002$).

O uso de hipolipemiante, como a fluvastatina, associado à prática de exercício físico manteve níveis significativamente reduzidos de CT ($G3 = 73,2 \pm 22,9$ mg/dL), comparado ao grupo submetido à simvastatina e exercício físico ($G1 = 103,3 \pm 37,6$ mg/dL; $p=0,0414$), àquele com ração comercial e sedentarismo ($G6 = 112,5 \pm 25,9$ mg/dL; $p=0,0021$) e ao grupo com dieta hipercolesterolêmica e sedentarismo ($G8$

= $97,8 \pm 10,6$ mg/dL; $p = 0,0099$; Figura 8). No entanto, animais em tratamento com fluvastatina, mas sedentários, mostraram valores significativamente mais elevados de CT ($G4 = 81,7 \pm 19,8$ mg/dL), comparado àqueles com dieta hipercolesterolêmica e exercício físico ($G7 = 62,5 \pm 7,0$ mg/dL; $p = 0,0225$), e estatisticamente reduzidos em relação ao grupo tratado com ração comercial e mantido sedentário ($G6 = 112,5 \pm 25,9$ mg/dL; $p=0,0104$) e àquele com dieta hipercolesterolêmica e também sedentário ($G8 = 97,8 \pm 10,6$ mg/dL; $p = 0,0473$; Figura 8).

Por outro lado, o grupo submetido à simvastatina e exercício físico, mostrou níveis significativamente aumentados de CT ($G1 = 103,3 \pm 37,6$ 6mg/dL), comparado àqueles submetidos à ração comercial e exercício físico ($G5 = 69,1 \pm 18,9$ mg/dL; $p = 0,0286$), além do grupo com dieta hipercolesterolêmica e exercício físico ($G7 = 62,5 \pm 7,0$; $p = 0,0192$) ou sedentário ($G8$; $p = 0,0196$). Os animais que receberam a dieta hipercolesterolêmica, simvastatina e não realizaram exercício físico também apresentaram valores significativamente aumentados de CT ($G2 = 96,1 \pm 33,3$ mg/dL) quando comparados ao grupo com dieta hipercolesterolêmica e exercício físico ($G7$; $p = 0,0115$).

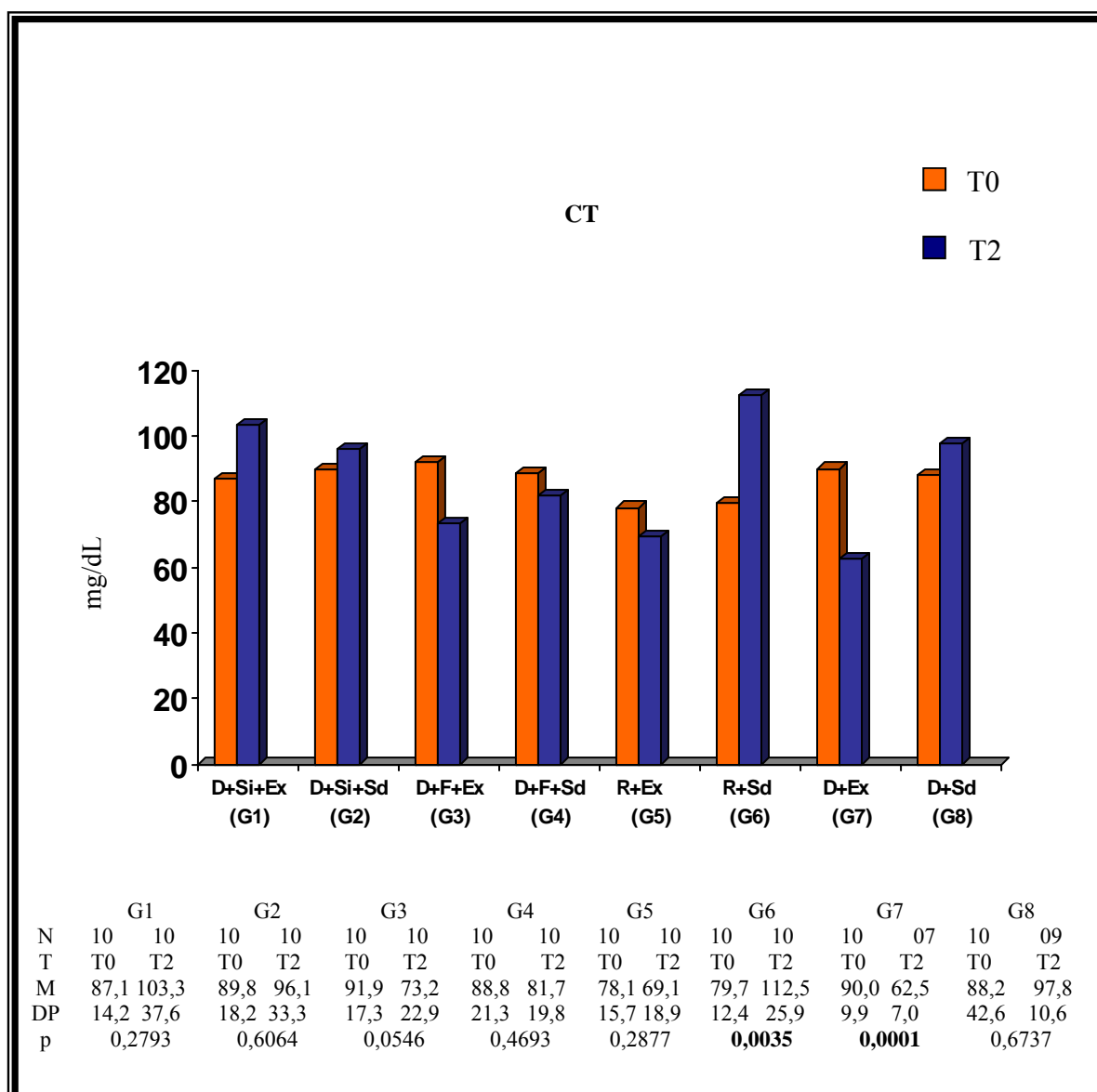


Figura 8: Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) para colesterol total (CT), antes da aplicação dos tratamentos (tempo zero - T0), e após os tratamentos, (tempo dois -T2). p= nível de significância, T= tempo, N= número de animais; D = dieta hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = sedentarismo; F = fluvastatina; R = ração comercial; G1 x G3: p = 0,0414; G1 x G5: p = 0,0286; G1 x G7: p = 0,0192; G1 x G8: p = 0,0196; G2 x G5: p = 0,0473; G2 x G7: p = 0,0115; G3 x G6: p = 0,0021; G3 x G8: p = 0,0099; G4 x G6: p = 0,0104; G4 x G7: p = 0,0225; G4 x G8: p = 0,0473; G5 x G6: p = 0,0007; G5 x G8: p = 0,0011; G6 x G7: p = 0,0002; G7 x G8: p < 0,0001. As demais combinações mostraram valor p > 0,05.

3.2.2 Lipoproteína de alta densidade

A Figura 9 apresenta valores médios e desvios-padrão para HDLc nos períodos referentes a tempo zero (T0), que corresponde ao momento antes dos tratamentos e tempo dois (T2), após a aplicação dos tratamentos. A análise comparativa dentro de cada grupo entre os períodos T0 e T2 mostrou valores significativamente mais reduzidos de HDLc em todos os grupos submetidos a dieta hipercolesterolêmica com ou sem tratamento com hipolipemiante (G1, $p = 0,009$; G2, $p = 0,0002$; G3, $p = 0,034$; G4, $p = 0,0176$; G7 $p = 0,0001$ e G8; $p = 0,0001$), na presença de exercício físico (G1, G3 e G7) ou sedentarismo (G2, G4 e G8), cujos valores médios em T0 variaram de $34,7 \pm 12,0$ mg/dL (G5) a $42,4 \pm 6,5$ mg/dL (G1) e em T2 de $12,1 \pm 2,6$ mg/dL (G7) a $30,1 \pm 9,0$ mg/dL (G4). Por outro lado, foram observados valores semelhantes de HDLc para T0 e T2 no grupo submetido à ração comercial e exercício físico (G5 = de $34,7 \pm 12,0$ para $25,1 \pm 10,3$ mg/dL, $p = 0,1360$) ou sedentarismo (G6 = de $44,4 \pm 10,0$ para $41,1 \pm 8,8$ mg/dL, $p = 0,4431$).

A análise entre os grupos, considerando o período após os tratamentos (T2) (Figura 9) mostrou valores significativamente mais elevados de HDLc em animais submetidos à ração comercial e mantidos sedentários (G6 = $41,1 \pm 8,8$ mg/dL), comparado àqueles com ração comercial e em exercício físico (G5 = $25,1 \pm 10,3$ mg/dL; $p = 0,0037$), ao grupo com dieta hipercolesterolêmica e em exercício físico ou mantido sedentário (G7 = $12,1 \pm 2,6$ mg/dL; G8 = $15,2 \pm 2,9$ mg/dL; $p = 0,0001$; $p = 0,0001$, respectivamente), além dos grupos com dieta hipercolesterolêmica, tratados com simvastatina (G1, G2) ou fluvastatina (G3, G4) em exercício físico (G1, G3) ou sedentários (G2, G4) ($p < 0,005$). Por outro lado, os animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica e exercício físico (G7) ou mantidos sedentários (G8) mostraram

valores significativamente reduzidos de HDLc, comparados aos demais grupos ($p < 0,005$).

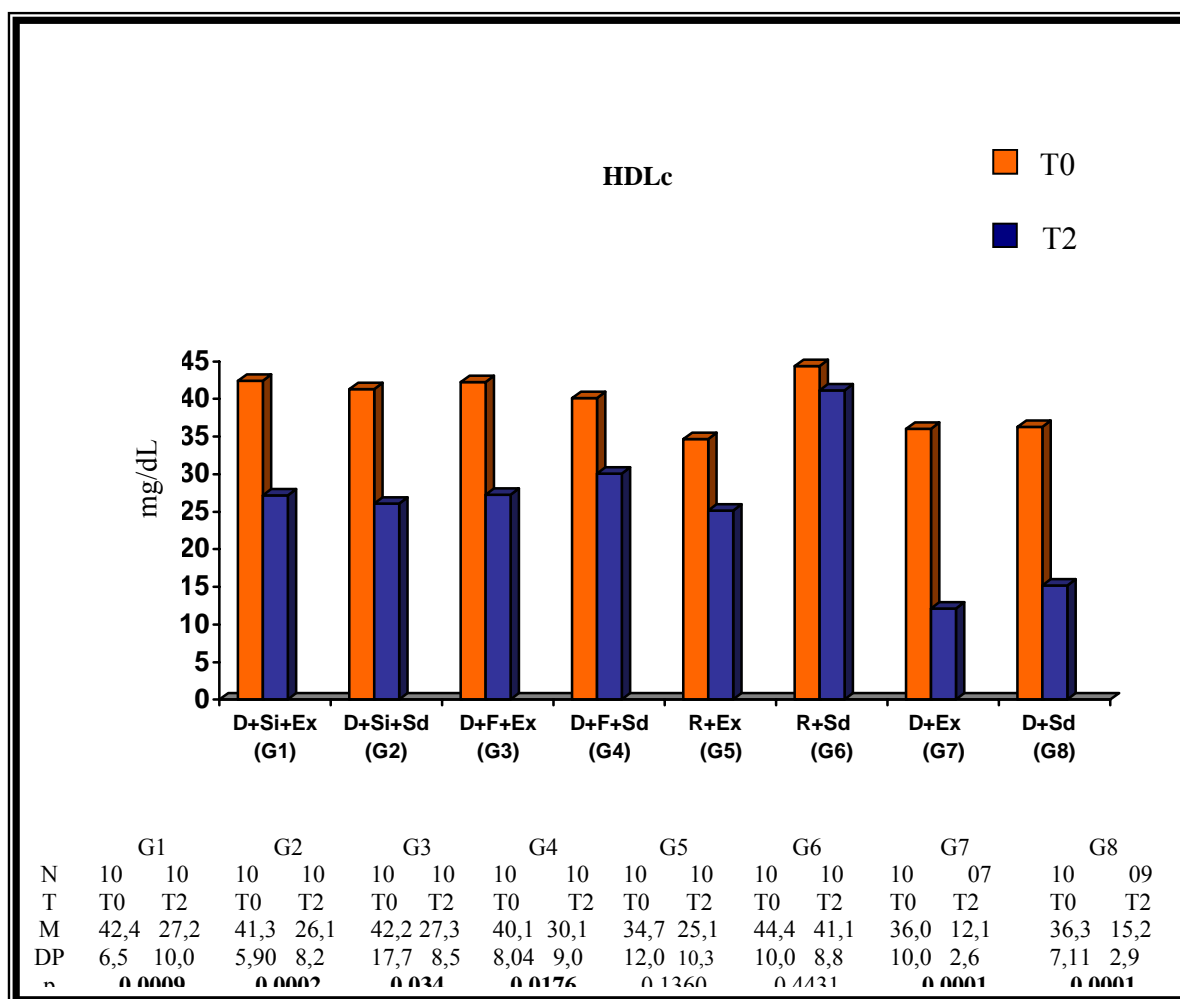


Figura 9: Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) para fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc), antes dos tratamentos, (tempo zero-T0), e após os tratamentos, (tempo dois - T2). p = nível de significância, T= tempo, N= número de animais; D = dieta hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = sedentarismo; F = fluvastatina; R = ração comercial; G1 x G6: $p = 0,0041$; G1 x G7: $p = 0,0011$; G1 x G8: $p = 0,0049$; G2 x G6: $p = 0,0010$; G2 x G7: $p = 0,0004$; G2 x G8: $p = 0,0025$; G3 x G6: $p = 0,0022$; G3 x G7: $p = 0,0003$; G3 x G8: $p = 0,0014$; G4 x G6: $p = 0,0128$; G4 x G7: $p = 0,0001$; G4 x G8: $p = 0,00005$; G5 x G6: $p = 0,0037$; G5 x G7: $p = 0,0178$; G5 x G8: $p = 0,0484$; G6 x G7: $p = 0,0001$; G6 x G8: $p = 0,0001$; G7 x G8: $p = 0,0472$. As demais combinações mostraram valor $p > 0,05$.

3.2.3 Fração de colesterol não - HDLc

A Figura 10 apresenta valores médios e desvios-padrão para fração de colesterol não-HDLc nos períodos referentes a tempo zero (T0), que corresponde ao momento antes dos tratamentos e tempo dois (T2) após a aplicação dos tratamentos. A análise comparativa dentro dos grupos, considerando T0 e T2, mostrou valores significativamente mais elevados da fração não-HDLc nos animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica, simvastatina e exercício físico (G1 = de $42,4 \pm 6,5$ para $76,8 \pm 28,4$ mg/dL; $p = 0,0124$). O mesmo ocorreu àqueles com ração comercial e sedentarismo (G6 = de $37,3 \pm 14,4$ para $71,4 \pm 19,9$ mg/dL, $p = 0,0004$). A análise comparativa dentro dos demais grupos mostrou diferença não significativa entre os períodos T0 e T2 ($p > 0,05$).

A análise entre os grupos, considerando o período após o tratamento (T2) (Figura 10) mostrou níveis significativamente aumentados da fração não-HDLc no grupo submetido à simvastatina e exercício físico (G1 = $76,8 \pm 28,4$ mg/dL), comparado àqueles sedentários (G2 = $45,4 \pm 15,2$ mg/dL, $p = 0,0115$), ao grupo submetido à fluvastatina e exercício físico ou sedentarismo (G3 = $47,1 \pm 21,4$ mg/dL; G4 = $52,3 \pm 14,8$ mg/dL, $p = 0,0271$, $p = 0,0390$, respectivamente) e àqueles em dieta hipercolesterolêmica e em exercício físico (G7 = $50,4 \pm 7,1$ mg/dL, $p = 0,0391$). O grupo G2, por sua vez, mostrou níveis significativamente reduzidos da fração não - HDLc ($45,4 \pm 15,3$ mg/dL), comparado a G6 (ração comercial e sedentarismo = $71,4 \pm 19,9$ mg/dL, $p = 0,0057$) e a G8 (dieta hipercolesterolêmica e sedentarismo = $62,9 \pm 17,3$ mg/dL, $p = 0,0378$). Os animais com dieta hipercolesterolêmica, tratados com fluvastatina e em exercício físico (G3 = $47,1 \pm 21,4$ mg/dL) ou sedentários (G4 = $52,3 \pm 14,8$ mg/dL) também apresentaram níveis da fração não-HDLc significativamente

reduzidos em relação àqueles com ração comercial e sedentarismo (G6 = $71,4 \pm 19,9$ mg/dL, $p = 0,0201$; $p = 0,0315$, respectivamente). Este grupo (G6) mostrou, ainda, aumento significativo nos níveis da fração não - HDLc, comparado a G7 (dieta hipercolesterolêmica e exercício físico = $50,4 \pm 7,1$ mg/dL; $p = 0,0108$).

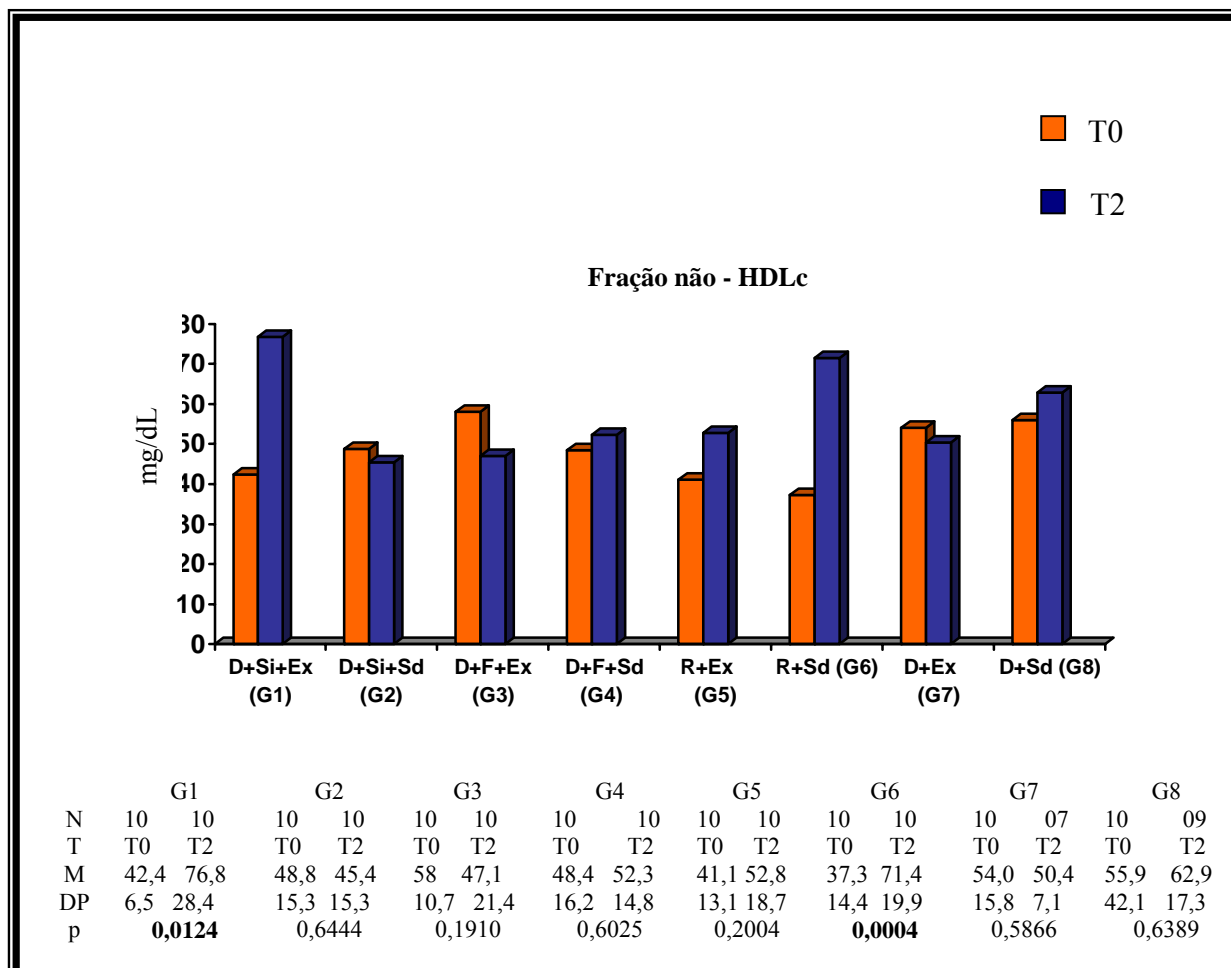


Figura 10: Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) para níveis de colesterol exceto aquele da lipoproteína de alta densidade (não-HDLc), antes da aplicação dos tratamentos, (tempo zero - T0) e após os tratamentos (tempo dois - T2). $p =$ nível de significância, T= tempo, N= número de animais; D = dieta hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = sedentarismo; F = fluvastatina; R = ração comercial; G1 x G2: $p = 0,0115$; G1 x G3: $p = 0,0271$; G1 x G4: $p = 0,0390$; G1 x G7: $p = 0,0391$; G2 x G6: $p = 0,0057$; G2 x G8: $p = 0,0378$; G3 x G6: $p = 0,0201$; G4 x G6: $p = 0,0315$; G6 x G7: $p = 0,0108$. As demais combinações mostraram valor - $p > 0,05$.

3.2.4 Triglicérides

A Figura 11 apresenta valores médios e desvios-padrão para TG nos grupos, considerando o tempo zero (T0), que corresponde ao momento antes dos tratamentos e o tempo dois (T2), após os tratamentos. A análise comparativa entre os períodos T0 e T2 dentro de cada grupo mostrou valores significativamente reduzidos ($p < 0,05$) de TG em T2 nos grupos submetidos à dieta hipercolesterolêmica, com ou sem exercício físico (G1), exceto no grupo com simvastatina e exercício físico, cujos valores médios variaram de $91,3 \pm 6,8$ para $89,6 \pm 30,4$ mg/dL ($p = 0,8769$) enquanto nos demais grupos (G2, G3, G4, G7 e G8) os valores médios em T0 variaram de $80,7 \pm 21,7$ mg/dL (G2 = dieta hipercolesterolêmica, tratamento com simvastatina e sedentarismo) a $120,8 \pm 57,1$ mg/dL (G8 = dieta hipercolesterolêmica e sedentarismo) e em T2, de $34,6 \pm 8,1$ mg/dL (G7 = dieta hipercolesterolêmica e exercício físico) a $79,3 \pm 23,3$ mg/dL (G4 = dieta hipercolesterolêmica em tratamento com fluvastatina e sedentarismo). Em contrapartida, notaram-se valores significativamente mais elevados nos grupos submetidos à ração comercial com exercício físico (G5 = de $52,8 \pm 18,3$ para $85,2 \pm 21,9$ mg/dL, $p = 0,0155$) ou sedentários (G6 = de $86,3 \pm 12,0$ para $108,2 \pm 20,6$ mg/dL, $p = 0,0095$).

Na análise comparativa entre os grupos, considerando o período T2 (Figura 11), destacou-se o grupo submetido a ração comercial e sedentarismo, com valores de TG significativamente mais elevados (G6 = $108,2 \pm 20,6$ mg/dL) comparado àqueles alimentados com o mesmo tipo de ração e mantidos em exercício físico (G5 = $85,2 \pm 21,9$ mg/dL; $p = 0,0441$), com animais em dieta hipercolesterolêmica, tratados com fluvastatina e em exercício físico (G3 = $53,3 \pm 33,1$ mg/dL; $p = 0,0004$) ou sedentários (G4 = $79,3 \pm 23,3$ mg/dL, $p = 0,0134$), assim como, com o grupo submetido

à dieta hipercolesterolêmica, simvastatina e sedentarismo ($G2 = 45,1 \pm 20,0 \text{mg/dL}$; $p = 0,0001$), ou com dieta hipercolesterolêmica e sedentarismo ($G8 = 44,5 \pm 13,7 \text{ mg/dL}$; $p = 0,0001$). Por outro lado, ambos os grupos $G5$ e $G6$ mostraram em T2 níveis significativamente mais elevados de TG, comparado aos animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica e exercício físico ($G7 = 34,6 \pm 8,2 \text{mg/dL}$; $p = 0,0008$; $p = 0,0001$, respectivamente), enquanto $G5$ mostrou também níveis significativamente mais elevados de TG em relação a animais com dieta hipercolesterolêmica, mas sedentários ($G8 = 44,5 \pm 13,6 \text{mg/dL}$; $p = 0,0007$).

Níveis significativamente aumentados de TG em T2 também foram observados no grupo submetido à dieta hipercolesterolêmica, simvastatina e exercício físico ($G1 = 89,6 \pm 30,4 \text{mg/dL}$), comparado àqueles sedentários sob o mesmo tratamento ($G2 = 45,1 \pm 20,0 \text{ mg/dL}$, $p = 0,0021$), aos animais com a mesma dieta mantidos ou não em exercício físico ($G7 = 34,6 \pm 8,2 \text{mg/dL}$ e $G8 = 44,5 \pm 13,6 \text{ mg/dL}$, $p = 0,0006$; $p = 0,0020$, respectivamente), e àqueles em tratamento com fluvastatina e exercício físico ($G3 = 53,3 \pm 33,1 \text{ mg/dL}$, $p = 0,0278$). Além disso, os animais com dieta hipercolesterolêmica, tratados com fluvastatina, mas mantidos sedentários também mostraram níveis significativamente aumentados de TG em T2 ($G4 = 79,3 \pm 23,3 \text{mg/dL}$), em relação a $G7$ e $G8$ ($p = 0,0007$; $p = 0,0027$, respectivamente).

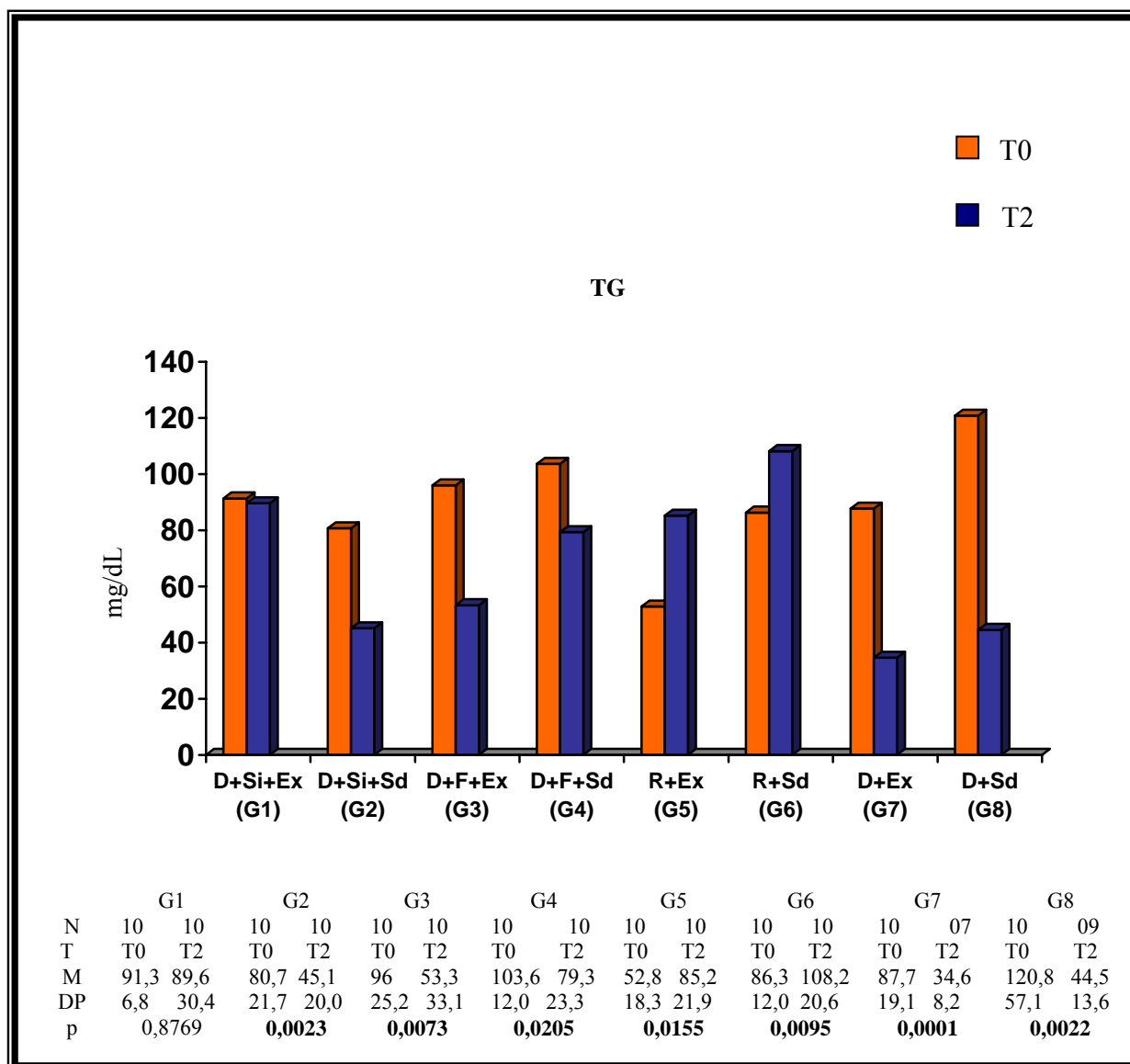


Figura 11: Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) de triglicérides (TG), antes dos tratamentos (tempo zero - T0), e após os tratamentos (tempo dois - T2). p= nível de significância, T= tempo, N= número de animais; D = dieta hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = sedentarismo; F = fluvastatina; R = ração comercial; G1 x G2: p = 0,0021; G1 x G3: p = 0,0278; G1 x G7: p = 0,0006; G1 x G8: p = 0,0020; G2 x G3: p = 0,0053; G2 x G5: p = 0,0019; G2 x G6: p = 0,0001; G3 x G5: p = 0,0455; G3 x G6: p = 0,0004; G4 x G6: p = 0,0134; G4 x G7: p = 0,0007; G4 x G8: p = 0,0027; G5 x G6: p = 0,0441; G5 x G7: p = 0,0008; G5 x G8: p = 0,0007; G6x G7 p = 0,0001; G6x G8 p = 0,0001. As demais combinações mostraram valor - p > 0,05.

3.2.5 Transaminase glutâmico pirúvica

A Figura 12 apresenta valores médios e desvios-padrão para TGP em análise comparativa dos grupos entre o tempo zero (T0), que corresponde ao período antes da aplicação dos tratamentos e o tempo dois (T2) após a aplicação dos tratamentos. Todos os grupos, exceto aqueles animais submetidos à dieta hipercolesterolêmica com ou sem exercício físico (G7 e G8, respectivamente), mostraram aumento significativo nos níveis de TGP em T2, destacando – se o grupo com dieta hipercolesterolêmica, simvastatina e exercício físico (G1 = de $43,5 \pm 19,0$ para $210,5 \pm 40,0$ mg/dL; $p = 0,0001$).

A análise comparativa entre os grupos, considerando o período T2 (Figura 12), mostrou valores significativamente elevados de TGP no grupo em dieta hipercolesterolêmica, tratado com simvastatina e exercício físico (G1 = $210,5 \pm 40,0$ mg/dL), comparado aos demais grupos ($p < 0,05$), exceto para G6 (ração comercial e sedentarismo = $172,3 \pm 38,8$ mg/dL; $p = 0,644$). O grupo que recebeu o mesmo tratamento, porém se manteve sedentário mostrou também níveis significativamente aumentados de TGP (G2 = $138,0 \pm 59,8$ mg/dL) quando comparado ao grupo submetido apenas à dieta hipercolesterolêmica e exercício físico (G7 = $60,8 \pm 39,2$ mg/dL; $p = 0,0208$), ou a mesma dieta e sedentarismo (G8 = $52,5 \pm 20,7$ mg/dL; $p = 0,0087$).

Ainda, houve aumento significativo nos níveis de TGP comparando-se animais em dieta hipercolesterolêmica, fluvastatina e exercício físico (G3 = $131,0 \pm 26,6$ mg/L), e o grupo apenas com a dieta e exercício físico (G7; $p = 0,0028$) ou sedentários (G8; $p = 0,0001$). Entretanto, este mesmo grupo (G3) apresentou valores significativamente reduzidos, quando comparado ao tratado com ração comercial e sedentarismo (G6 = $172,3 \pm 38,8$ mg/dL; $p = 0,0306$). Já o grupo tratado com dieta

hipercolesterolêmica e fluvastatina, mas mantido sedentário, apresentou valores significativamente mais elevados de TGP ($G4 = 144,1 \pm 51,9\text{mg/dL}$), comparado àqueles apenas com a dieta e em exercício físico ($G7; p = 0,0054$) ou sedentários ($G8; p = 0,0006$).

Aumento significativo nos níveis de TGP ($p < 0,005$) também foi observado, ao se comparar os grupos tratados com ração comercial, submetidos ou não ao exercício físico ($G5 = 151,0 \pm 44,9\text{mg/dL}$; e $G6 = 172,3 \pm 38,8\text{mg/dL}$; respectivamente), com o grupo que recebeu dieta hipercolesterolêmica e realizou exercício físico ($G7 = 60,8 \pm 39,2\text{mg/dL}$) ou permaneceu sedentário ($G8 = 52,5 \pm 20,7\text{mg/dL}$).

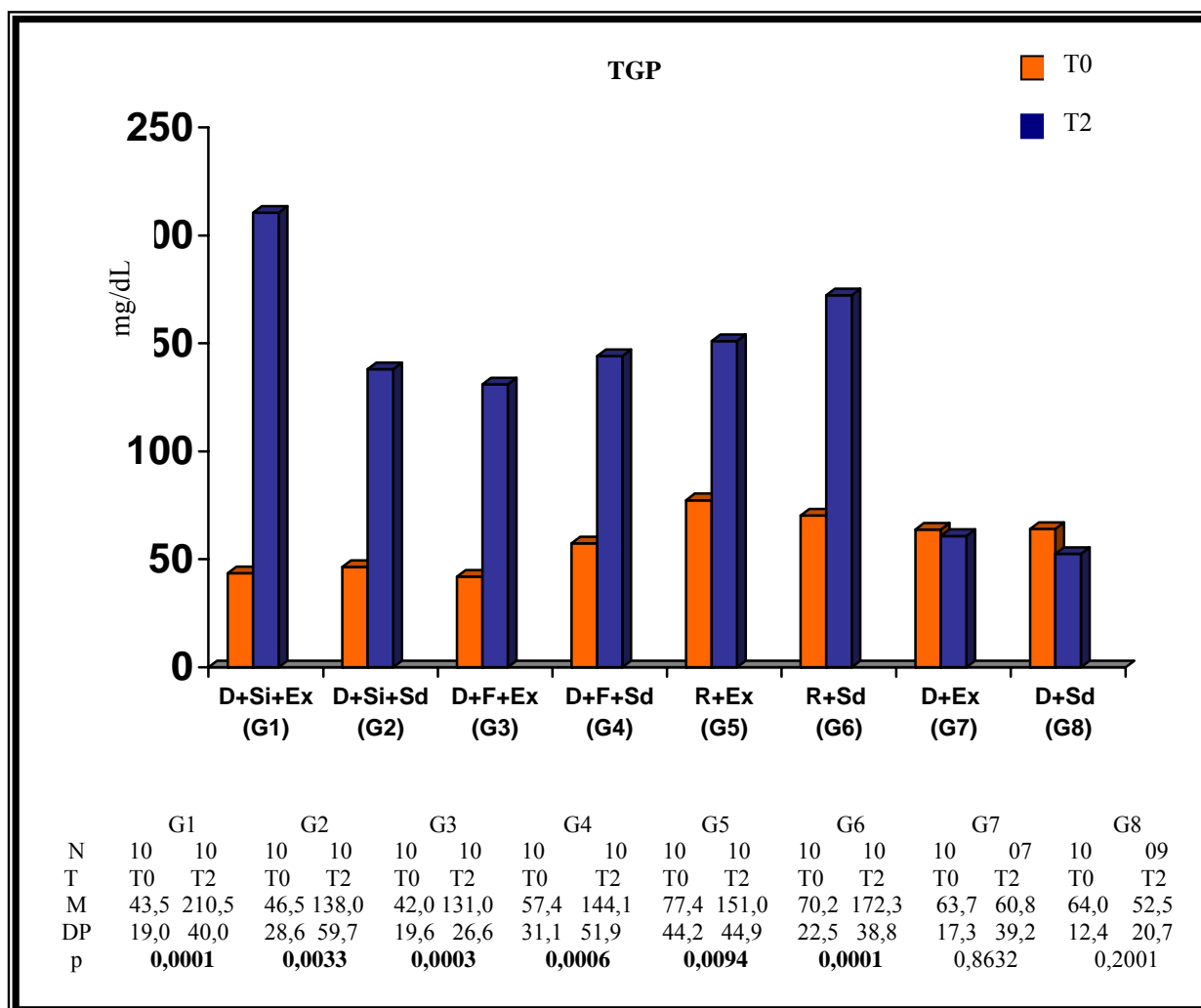


Figura 12: Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) da transaminase glutâmico pirúvica (TGP), antes dos tratamentos (tempo zero -T0) e após os tratamentos (tempo dois - T2). p= nível de significância, T = tempo, N= número de animais; D = dieta hipercolesterolêmica, Si = simvastatina; Ex = exercício; Sd = sedentarismo; F = fluvastatina; R = ração comercial; G1 x G2: p = 0,0151; G1 x G3: p = 0,0006; G1 x G4: p = 0,0105; G1 x G5: p = 0,0176; G1 x G7: p = 0,0001; G1 x G8: p = 0,0001; G2 x G7: p = 0,0208; G2 x G8: p = 0,0087; G3 x G6: p = 0,0306; G3 x G7: p = 0,0028; G3 x G8: p = 0,0001; G4 x G7: p = 0,0054; G4 x G8: p = 0,0006; G5 x G7: p = 0,0028; G5 x G8: p = 0,0001; G6 x G7: p = 0,0001; G6 x G8: p = 0,0001. As demais combinações mostraram valor - p > 0,05.

3.2.6 Evolução do perfil bioquímico

As Figuras 13 a 22 mostram o perfil individual para os níveis de CT, HDLc, fração não - HDLc, TG e TGP, considerando o período inicial do estudo (T0) e após os tratamentos (T2). Os grupos G1 (dieta hipercolesterolêmica, simvastatina e exercício físico), G2 (dieta hipercolesterolêmica, simvastatina e sedentarismo), G6 (ração comercial e sedentarismo) e G8 (dieta hipercolesterolêmica e sedentarismo) destacaram-se com acréscimo nos níveis de CT em 62%, 60%, 100% e 66% dos animais, respectivamente (Figuras 13 A-B; 14 B-D). Por outro lado, os grupos G3 (dieta hipercolesterolêmica, fluvastatina e exercício físico), G4 (dieta hipercolesterolêmica, fluvastatina e sedentarismo) e G7 (dieta hipercolesterolêmica e exercício físico) mostraram, preferencialmente, redução nos níveis de CT em T2, equivalente a 90%, 77%, e 100% dos animais, respectivamente (Figura 13 C-D; 14 C). Por outro lado, em G5 (ração comercial e exercício físico) observou-se redução nos níveis de CT em 62,5% dos animais e acréscimo em 37,5% deles (Figura 14 A).

Em relação à HDLc, notou-se preferencialmente redução nos níveis em T2 em todos os animais em G7 e G8, seguidos de G2 (90%), G1 (80%), G3 (70%), G4 (70%), G5 (71%) e G6 (44%) (Figuras 15 A-D, 16 A-D). Em contrapartida, houve acréscimo nos níveis da fração não - HDLc em T2 comparado a T0, principalmente em G1 (88%) e G6 (100%), como também em G4 (55%) e G8 (55%) (Figuras 17 e 18). Além disso, notou-se equilíbrio entre acréscimo e decréscimo da fração não - HDLc em G2 (44%) e entre acréscimo e manutenção em G5 (42%). Por outro lado, G7 destacou-se pela frequência de valores em decréscimo (57%) no T2 (Figura 18 C)

Para TG observaram-se principalmente animais com decréscimo nos níveis, em T2 em relação a T0, nos grupos G1 (55%), G2 (88%), G3 (88%), G4 (75%),

G7 (100%) e G8 (100%) (Figuras 19 A-D; 20 C-D). Por outro lado, em G5 e G6 (Figura 20A-B) houve maior frequência de animais com acréscimo nos níveis de TG (100% e 80%, respectivamente). Em relação à TGP, notou-se acréscimo dos níveis em T2 em relação a T0 em todos os animais de G1, G2, G3, G4 e G6 (100%) (Figuras 21 A-D; 22 B) seguido de G5 (71%; Figura 22 A). Em contrapartida, houve decréscimo nos níveis de TGP na maioria dos animais em G7 (85%; Figura 22 C) e G8 (71%; Figura 22 D).

Colesterol Total

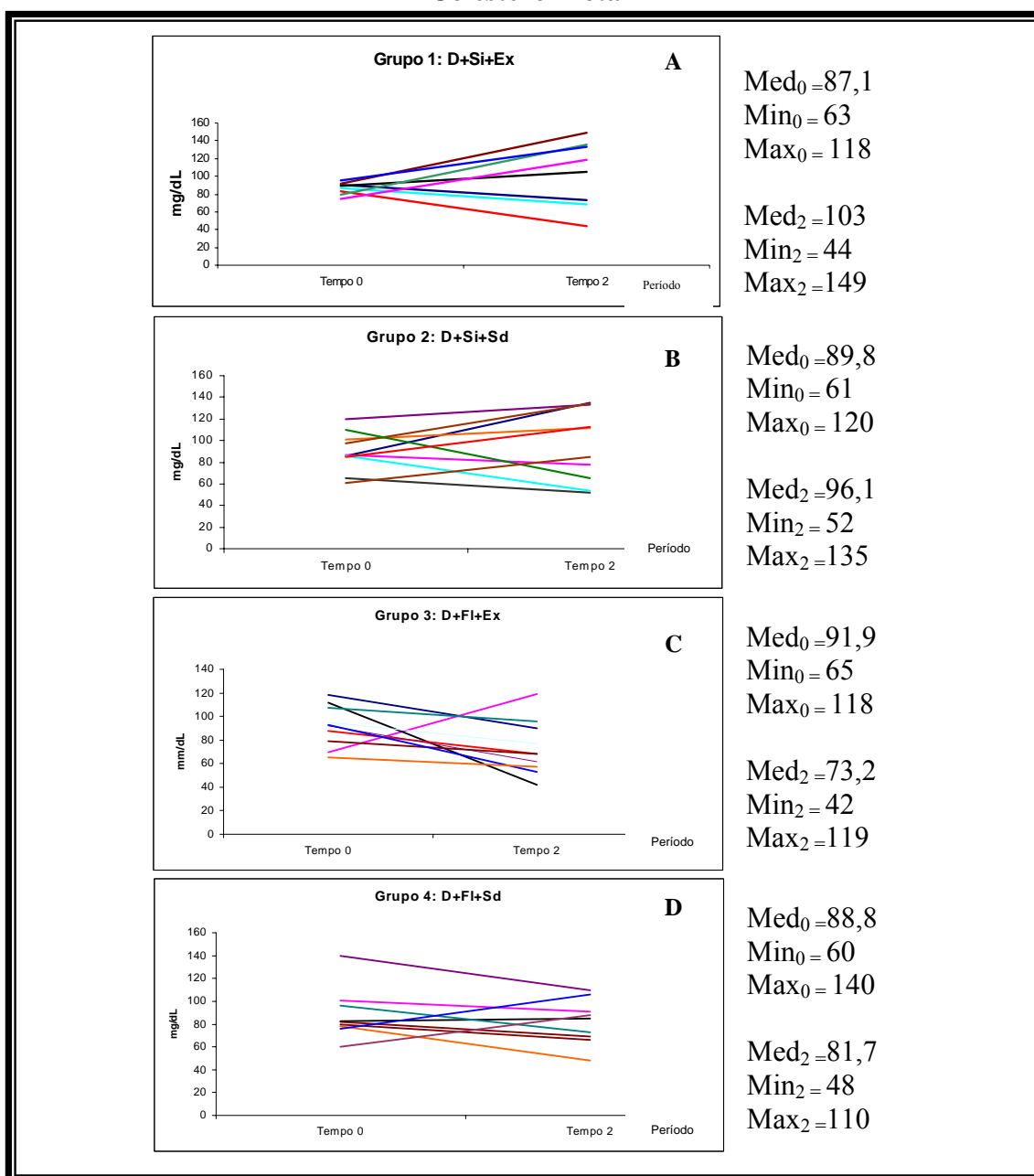


Figura 13: Perfil individual para os níveis do colesterol total (CT), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀=valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta(D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); T = tempo.

Colesterol Total

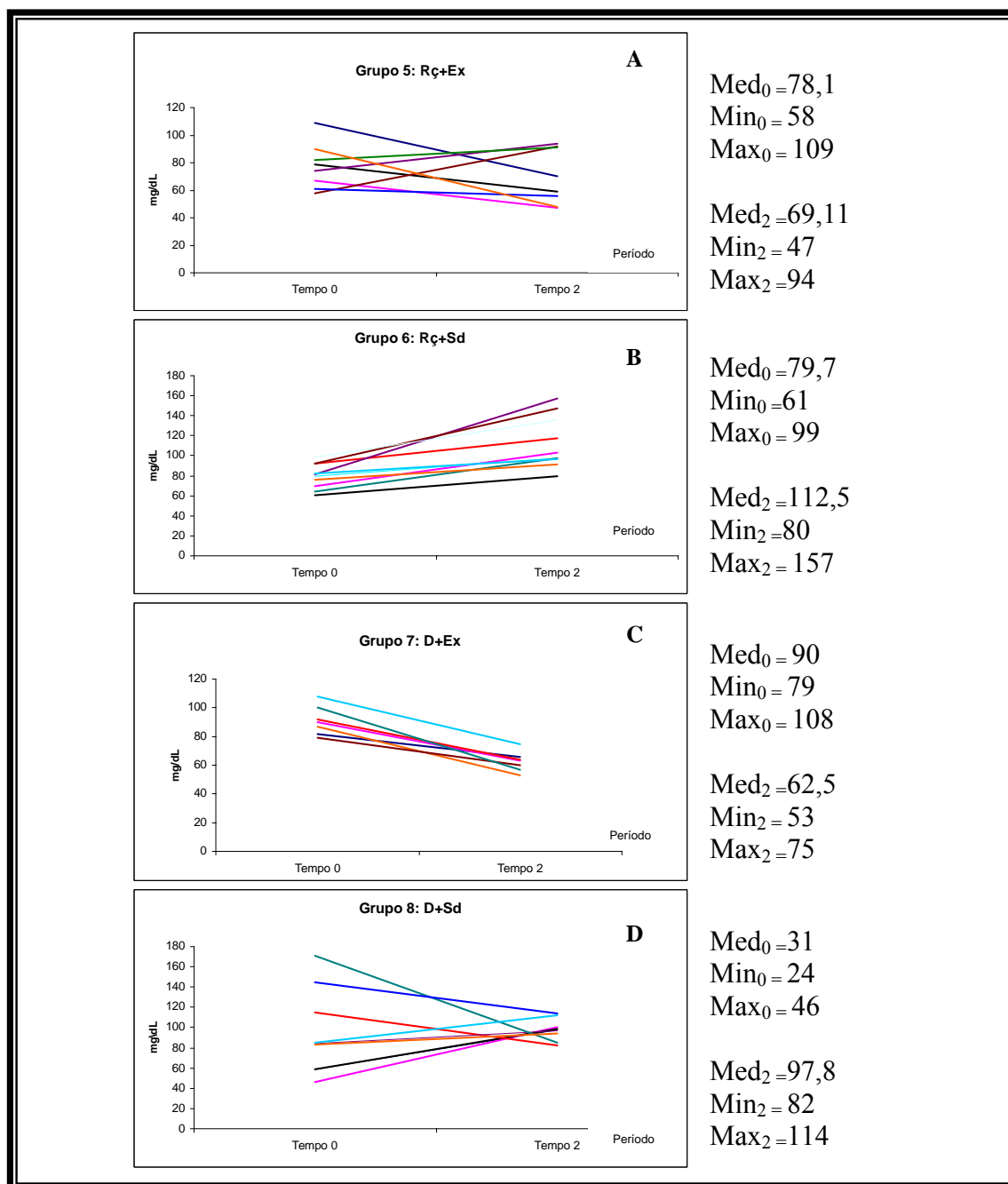


Figura 14: Perfil individual para os níveis do colesterol total (CT), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd); T = tempo

Lipoproteína de Alta Densidade

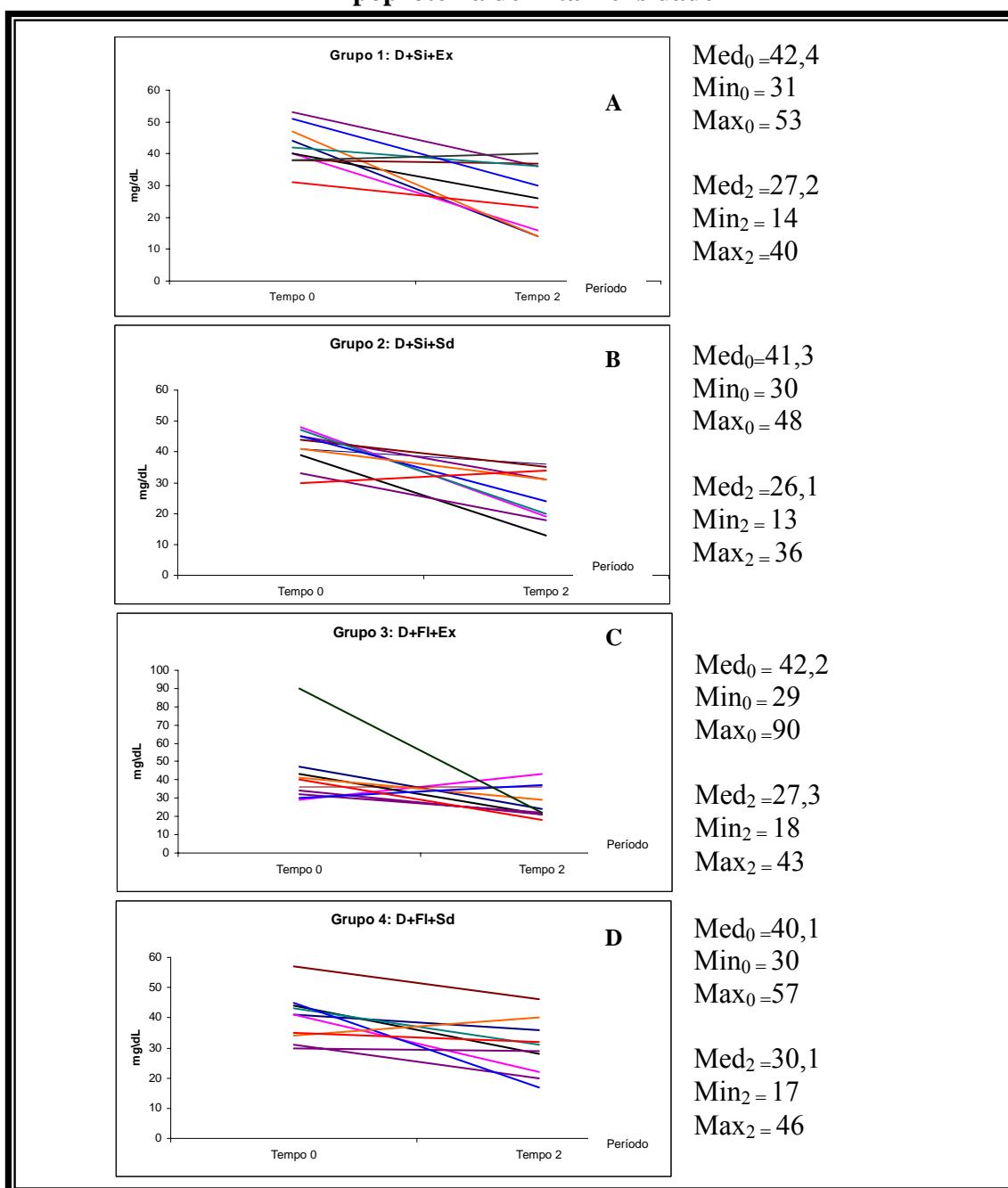


Figura 15: Perfil individual para níveis da fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDLc), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta(D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); T = tempo.

Lipoproteína de Alta Densidade

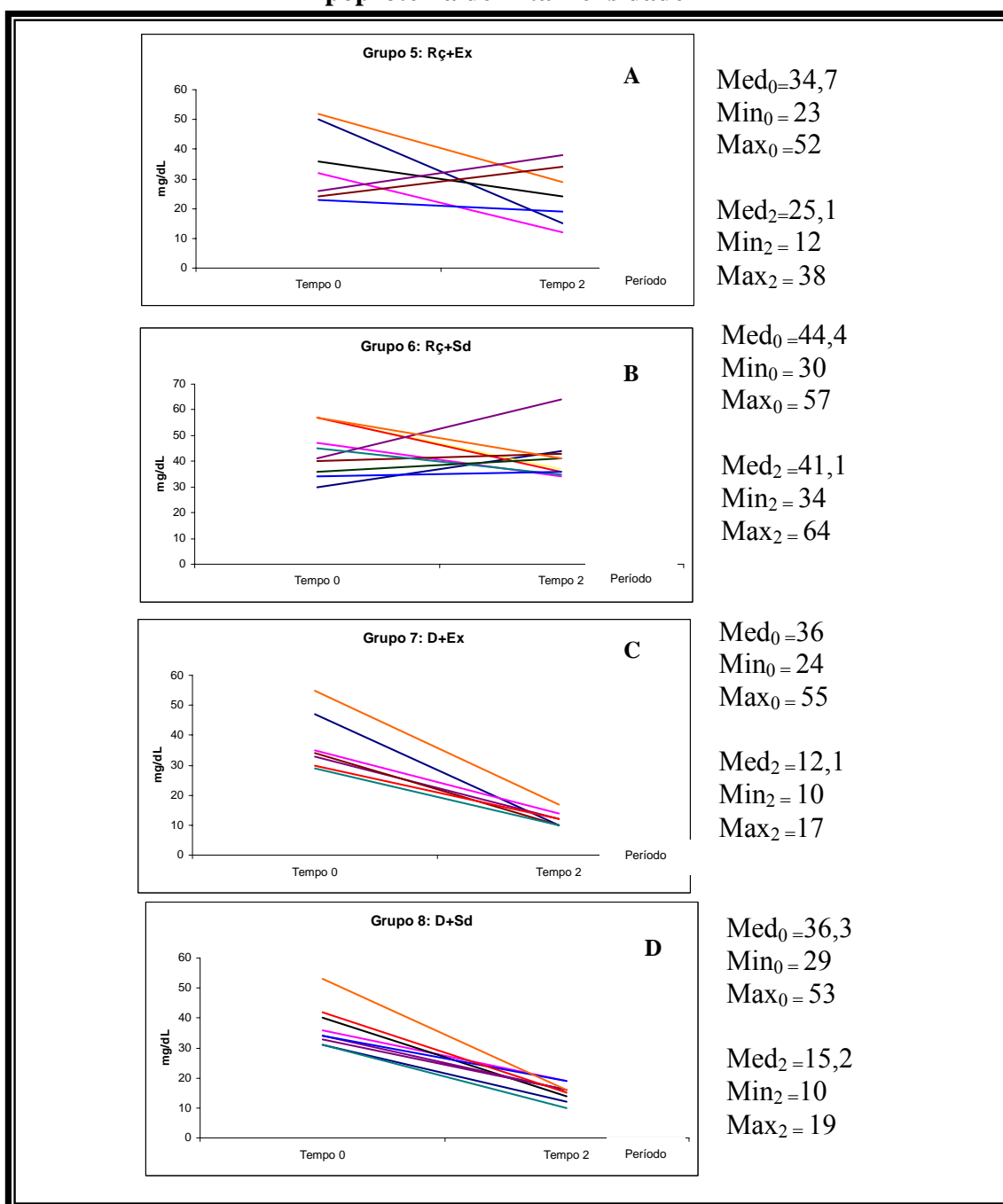


Figura 16: Perfil individual para níveis da fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2; Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd) ;T = tempo.

Fração não-HDLc

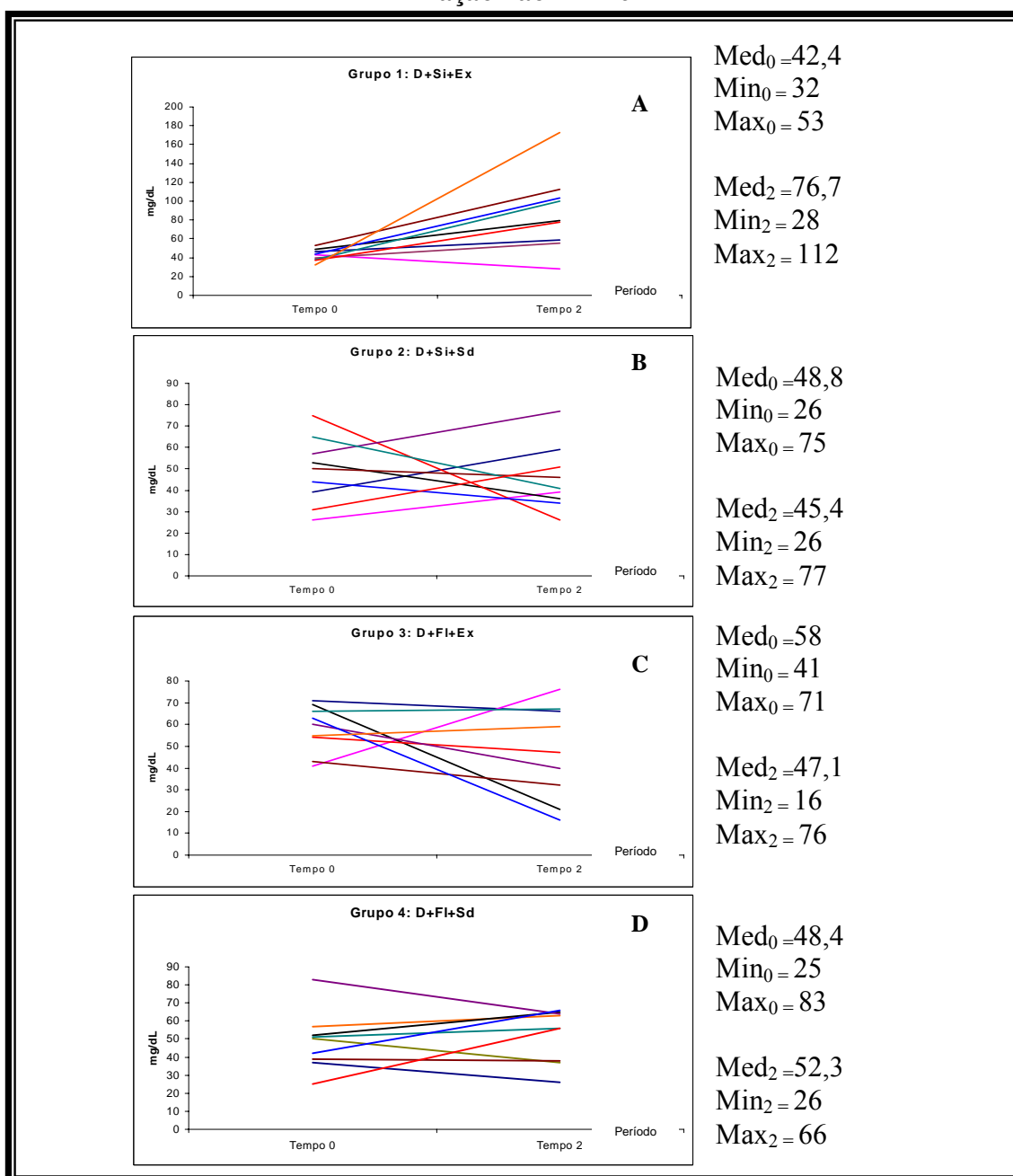


Figura 17: Perfil individual para nível de colesterol, exceto aquela fração presente na lipoproteína de alta densidade (não-HDLc), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); T = tempo.

Fração não-HDLc

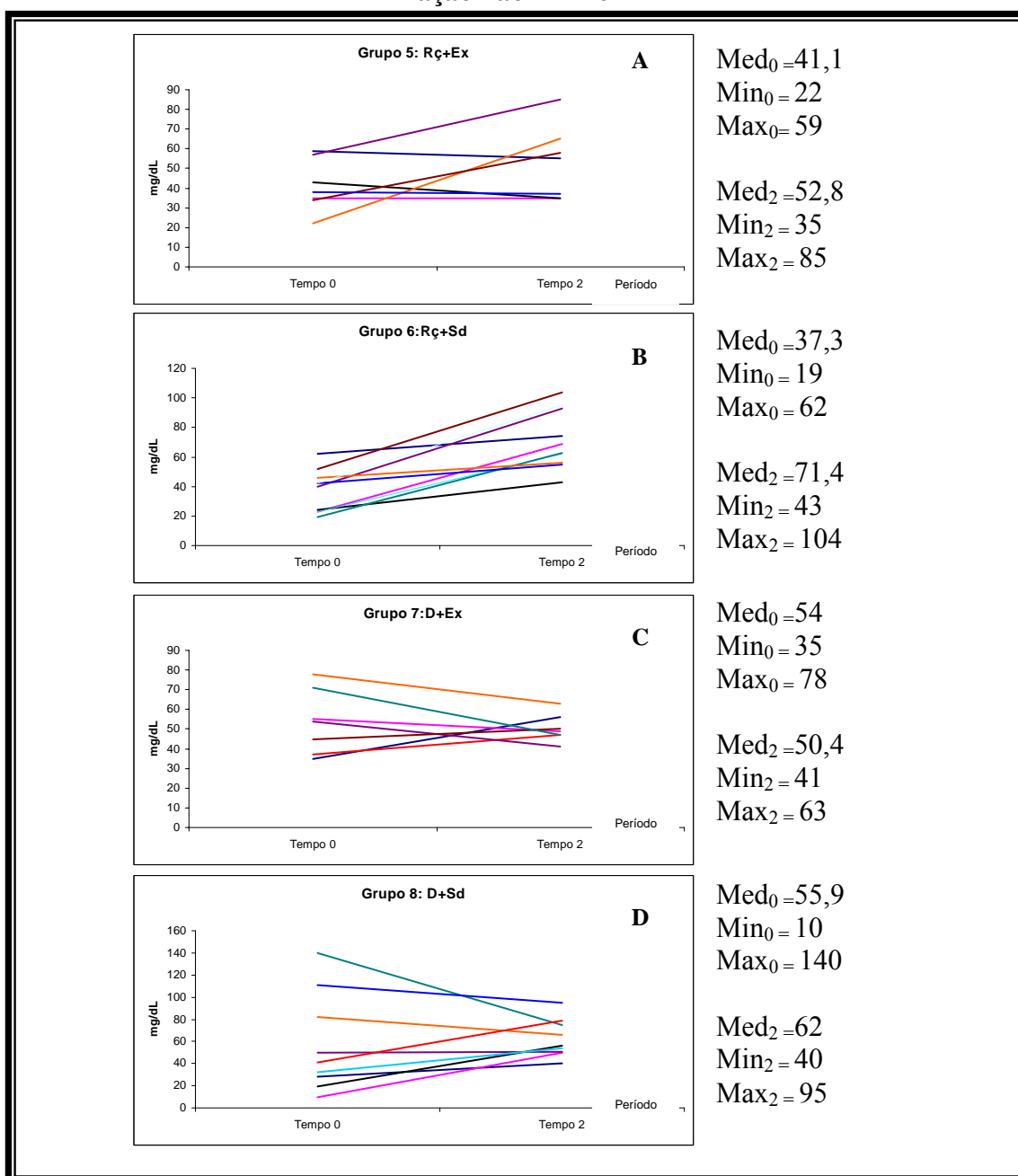


Figura 18: Perfil individual para nível de colesterol, exceto aquela fração presente na lipoproteína de alta densidade (não-HDLc), considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd); T = tempo.

Triglicérides

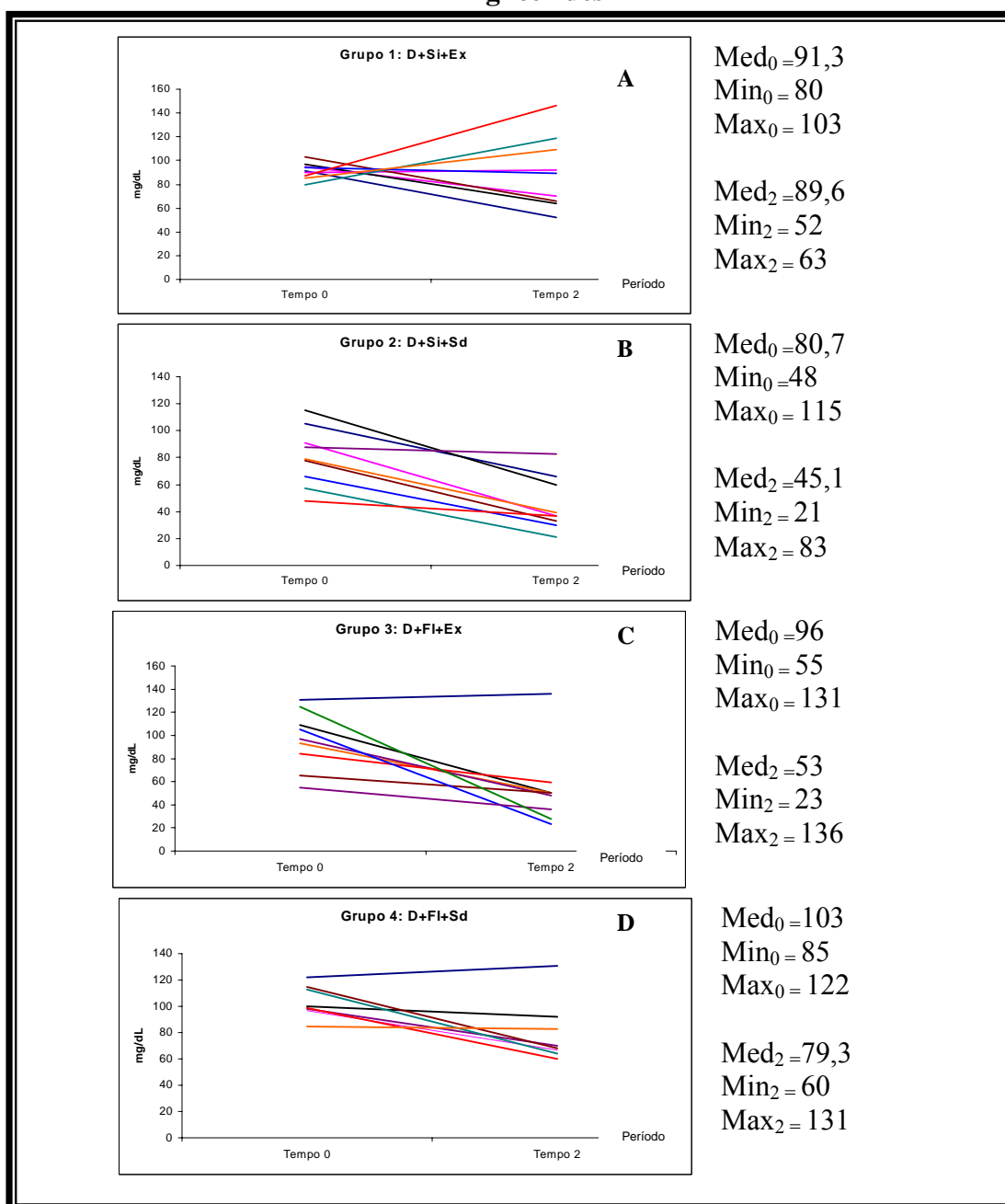


Figura 19: Perfil individual para os níveis de triglicérides, considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta(D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); T=tempo.

Triglicérides

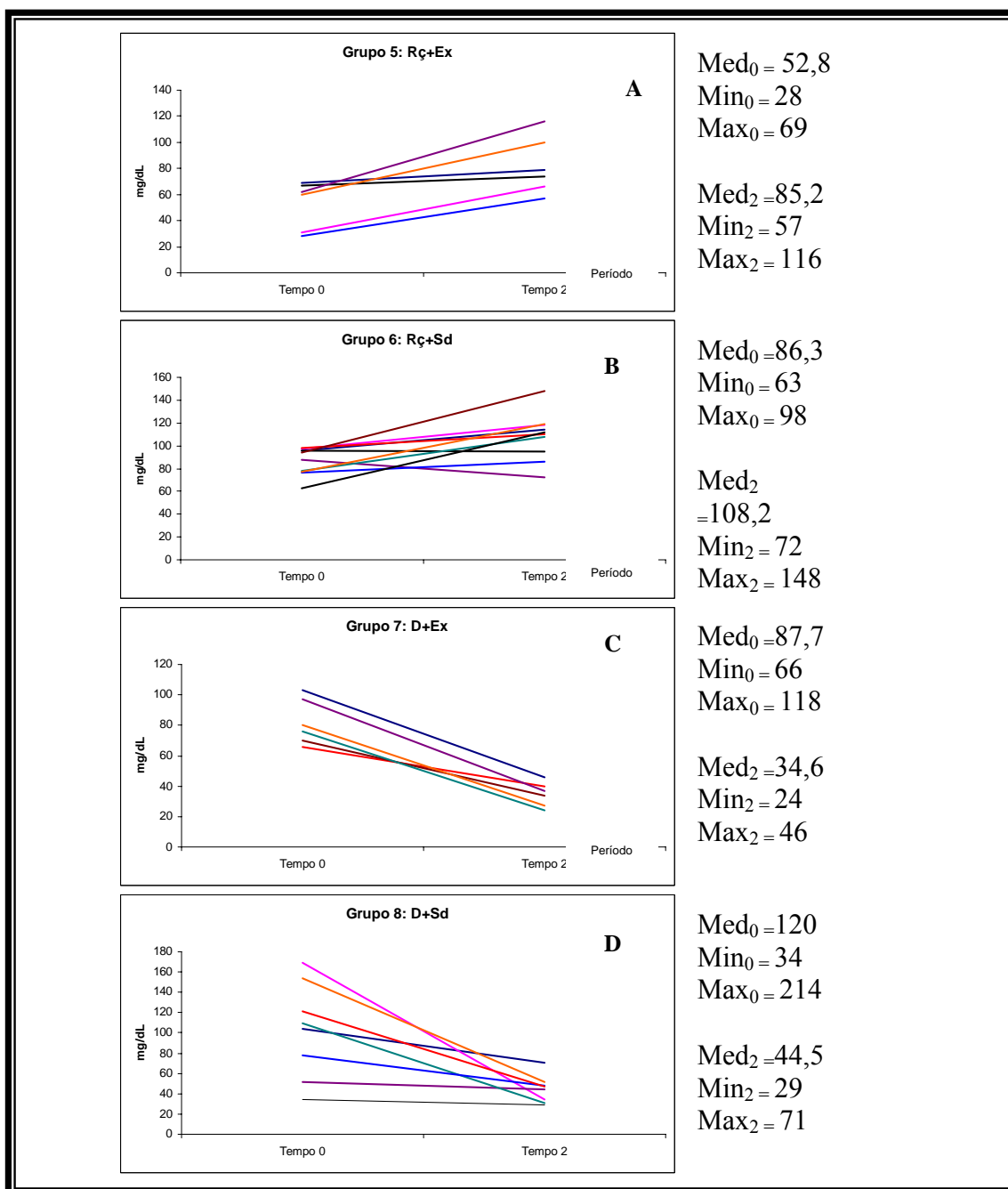


Figura 20: Perfil individual para os níveis de triglicérides, considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd); T=tempo.

Transaminase Glutâmico Pirúvica

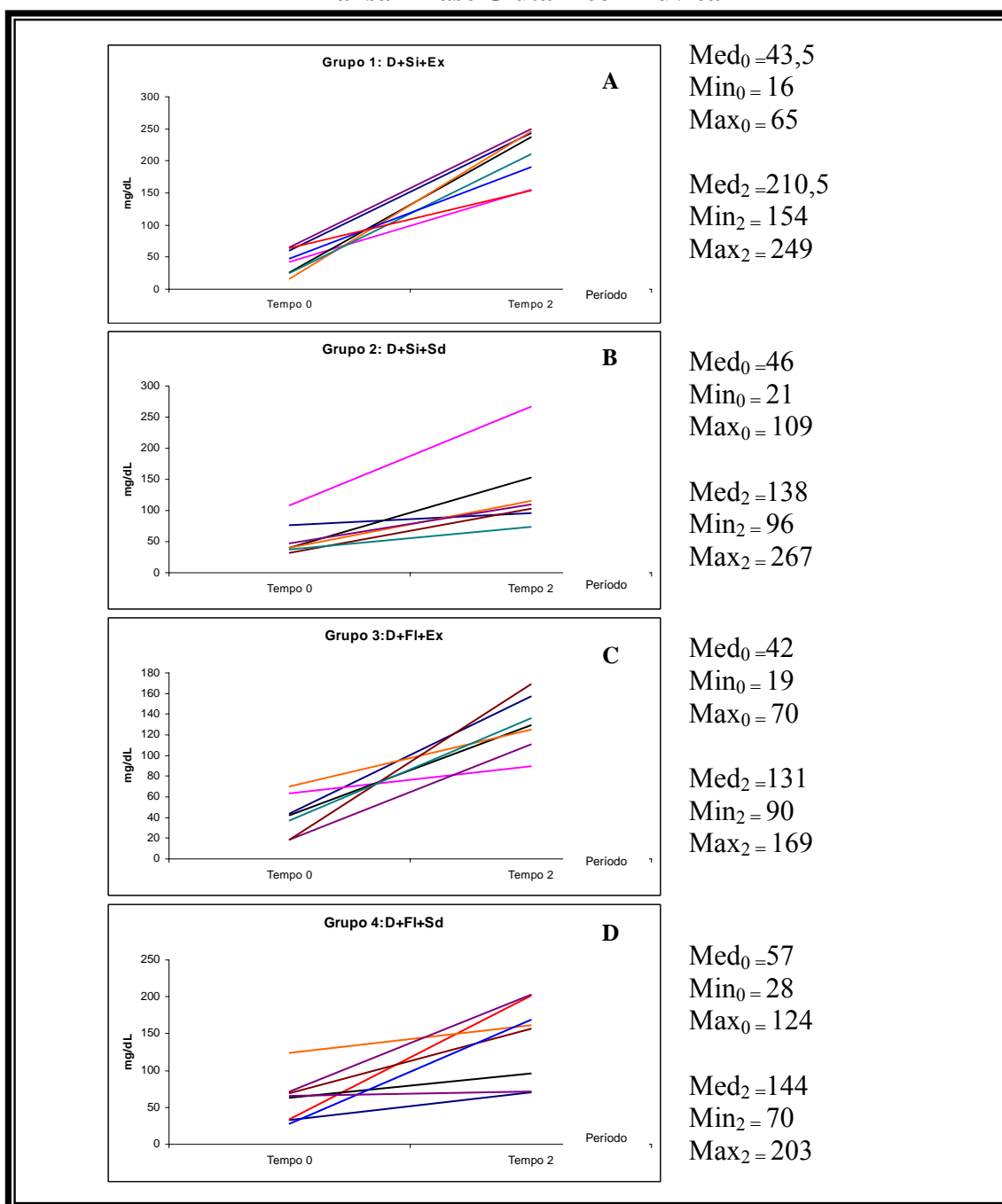


Figura 21: Perfil individual para os níveis de transaminase glutâmico pirúvica, considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta(D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); T=tempo.

Transaminase Glutâmico Pirúvica

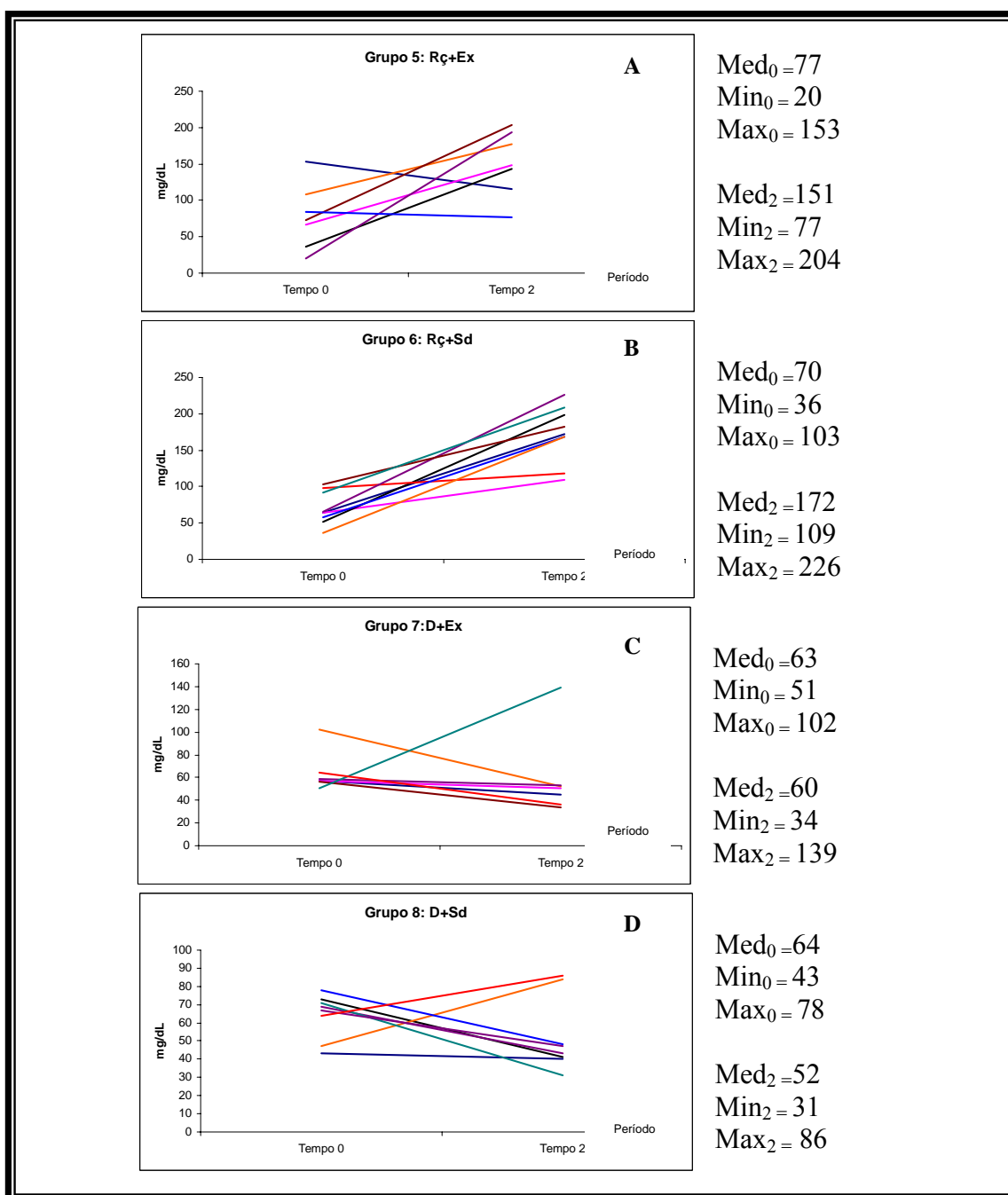


Figura 22: Perfil individual para os níveis de transaminase glutâmico pirúvica, considerando período inicial (T0) e após os tratamentos (T2); Med₀=mediana no T0; Min₀= valor mínimo no T0; Max₀= valor máximo no T0; Med₂=mediana no T2; Min₂= valor mínimo no T2; Max₂= valor máximo no T2; A: Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd); T=tempo.

3.2.7 Apresentação do Perfil Bioquímico em quartis

Notou-se para CT ampla variação dos valores, com destaque no T2 em todos os grupos, com níveis preferencialmente aumentados em relação a T0, exceto para G3 (dieta hipercolesterolêmica+ fluvastatina + exercício físico), G5 (ração comercial + exercício físico) e G7 (dieta hipercolesterolêmica + exercício físico), com 50% dos níveis de CT em T2 abaixo de 68,0, 64,5 e 63,0 mg/dL, respectivamente (Figura 23 B).

Os níveis de HDLc mostraram também maior dispersão no T2, principalmente nos grupos com dieta hipercolesterolêmica e tratamento com simvastatina ou fluvastatina, com ou sem a prática de exercício físico (G1, G2, G3 e G4), com valores de mediana reduzidos em relação a T0 (Figura 24 B). Nesse caso, destacaram-se G7 (dieta hipercolesterolêmica + exercício físico) e G8 (dieta hipercolesterolêmica + sedentarismo), com 50% dos valores abaixo de 12,0 e 16,0 mg/dL, respectivamente.

Em relação à fração não-HDLc, enquanto G8 (dieta+sedentarismo) mostrou maior dispersão dos valores em T0 (mediana = 41,0mg/dL; Figura 25A), G1 (dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + exercício físico) destacou-se no T2, com mediana de 79,0mg/dL. Por outro lado, G2 (dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + sedentarismo), G3 (dieta hipercolesterolêmica + fluvastatina +exercício físico) e G7 (dieta hipercolesterolêmica + exercício físico), este representando o grupo de menor dispersão, mostraram no período T2 valores reduzidos de mediana (41,0; 47,0; 49,0 mg/dl), respectivamente (Figura 25 B) comparado a T0 (50,0; 60,0; 54,0 mg/dL, respectivamente).

Os níveis de TG mostraram heterogeneidade acentuada entre os grupos, em ambos os períodos (T0 e T2; Figura 26 A-B). Nesse caso, destacaram-se G8 (dieta hipercolesterolêmica + sedentarismo) no T0 (mediana = 106,5mg/dL) e G1 (dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + exercício físico) em T2 (mediana = 89,0mg/dL). Observou-se, ainda, em G2 (dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + sedentarismo), o efeito da simvastatina na redução dos níveis de TG, com 50% dos valores abaixo de 37,0mg/dL, enquanto em T0 a mediana foi 79,0mg/dL. O mesmo ocorreu em T2 para G1 (dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + exercício físico; mediana = 89,0mg/dL), G3 (dieta hipercolesterolêmica + fluvastatina + sedentarismo; mediana = 69,0mg/dL), G7 (dieta hipercolesterolêmica + exercício físico; mediana = 35,5mg/dL) e G8 (dieta hipercolesterolêmica + sedentarismo; mediana = 45,5mg/dL), valores estes reduzidos em relação a T0 (97,0; 99,5; 78,0; 106,5mg/dL, respectivamente).

Para TGP, destacaram-se G7 (dieta hipercolesterolêmica + exercício físico) e G8 (dieta hipercolesterolêmica + sedentarismo), que em ambos os períodos mostraram baixa variação, no entanto, com valores de mediana reduzidos em T2 (51,0; 45,0, respectivamente) comparado a T0 (57,0; 68,0, respectivamente; Figura 27 A-B). Por outro lado, os demais grupos apresentaram ampla variação, com valores de TGP principalmente elevados no T2, cujas medianas variaram de 110,0mg/dL (dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + sedentarismo) a 223,0mg/dL (dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + exercício físico), enquanto no T0 os valores permaneceram entre 40,0mg/dL (G2) e 73,0 mg/dL (G5 = ração comercial + exercício físico).

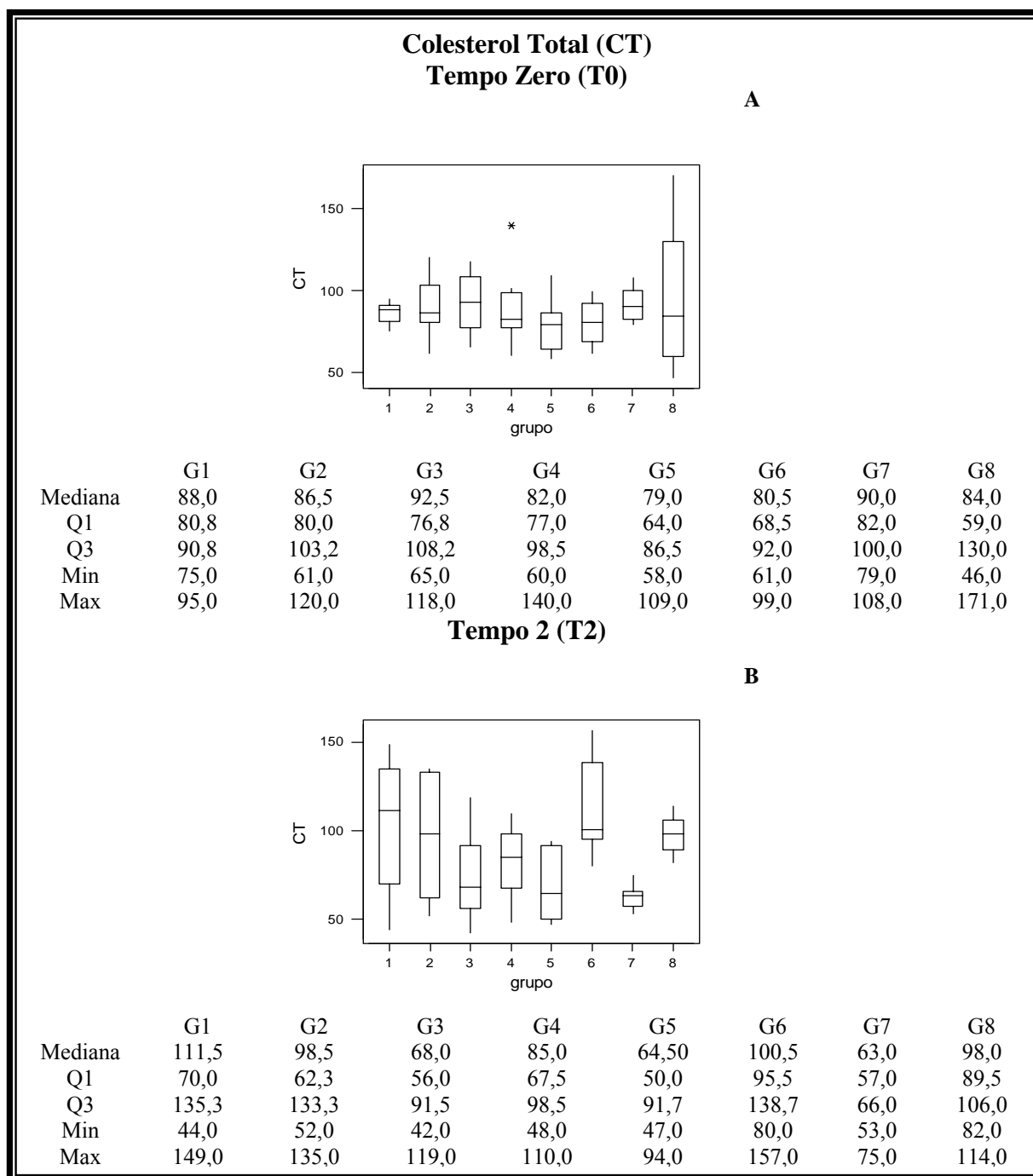


Figura 23: Distribuição dos níveis de colesterol total (CT), considerando A: período inicial (T0) e B: após os tratamentos (T2). Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta(D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd). Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; Min= valor mínimo; Max = valor máximo.

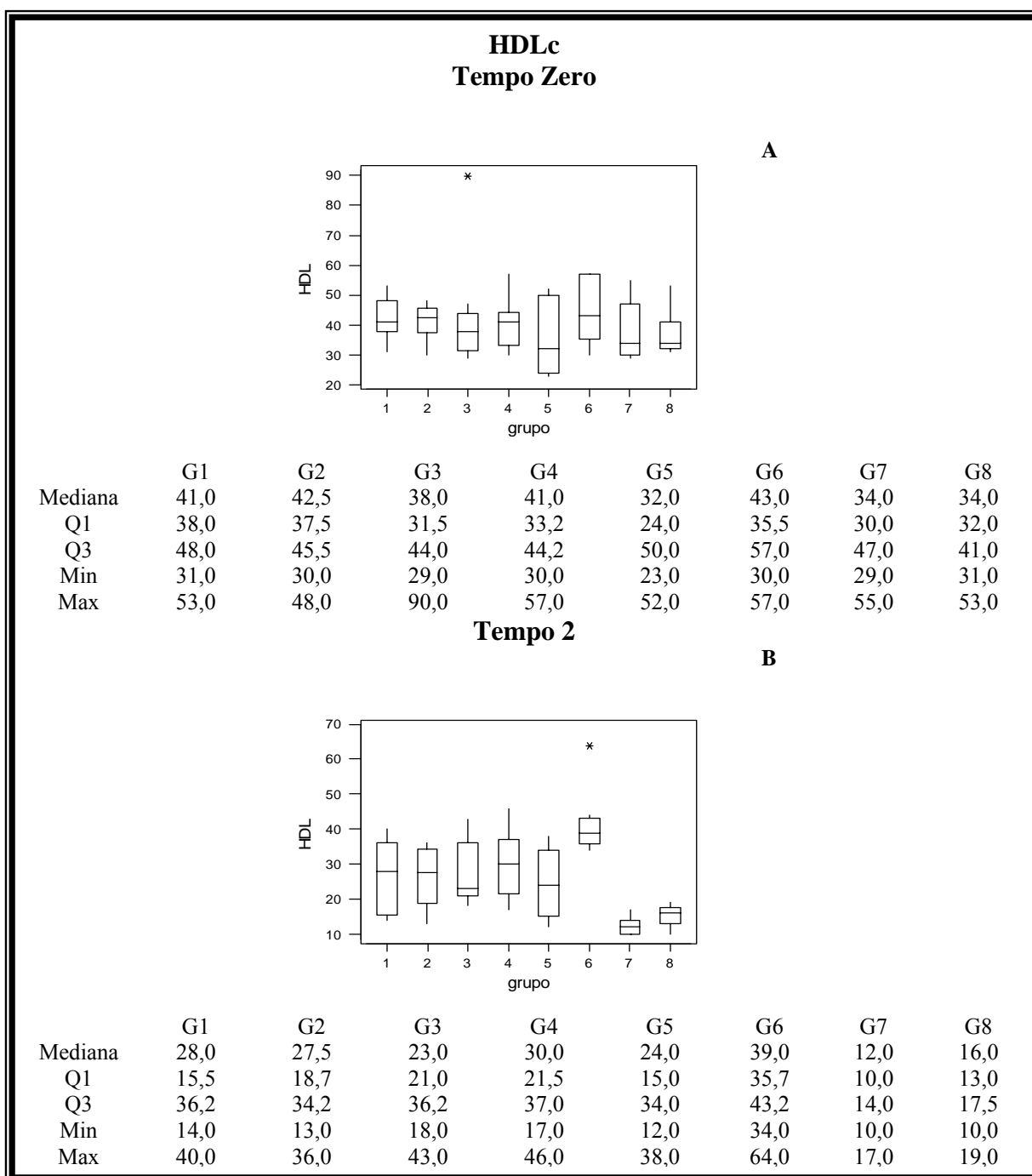


Figura 24: Distribuição dos níveis da fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc), considerando: A - período inicial (T0) e B - após os tratamentos (T2). Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd). Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; Min= valor mínimo; Max = valor máximo.

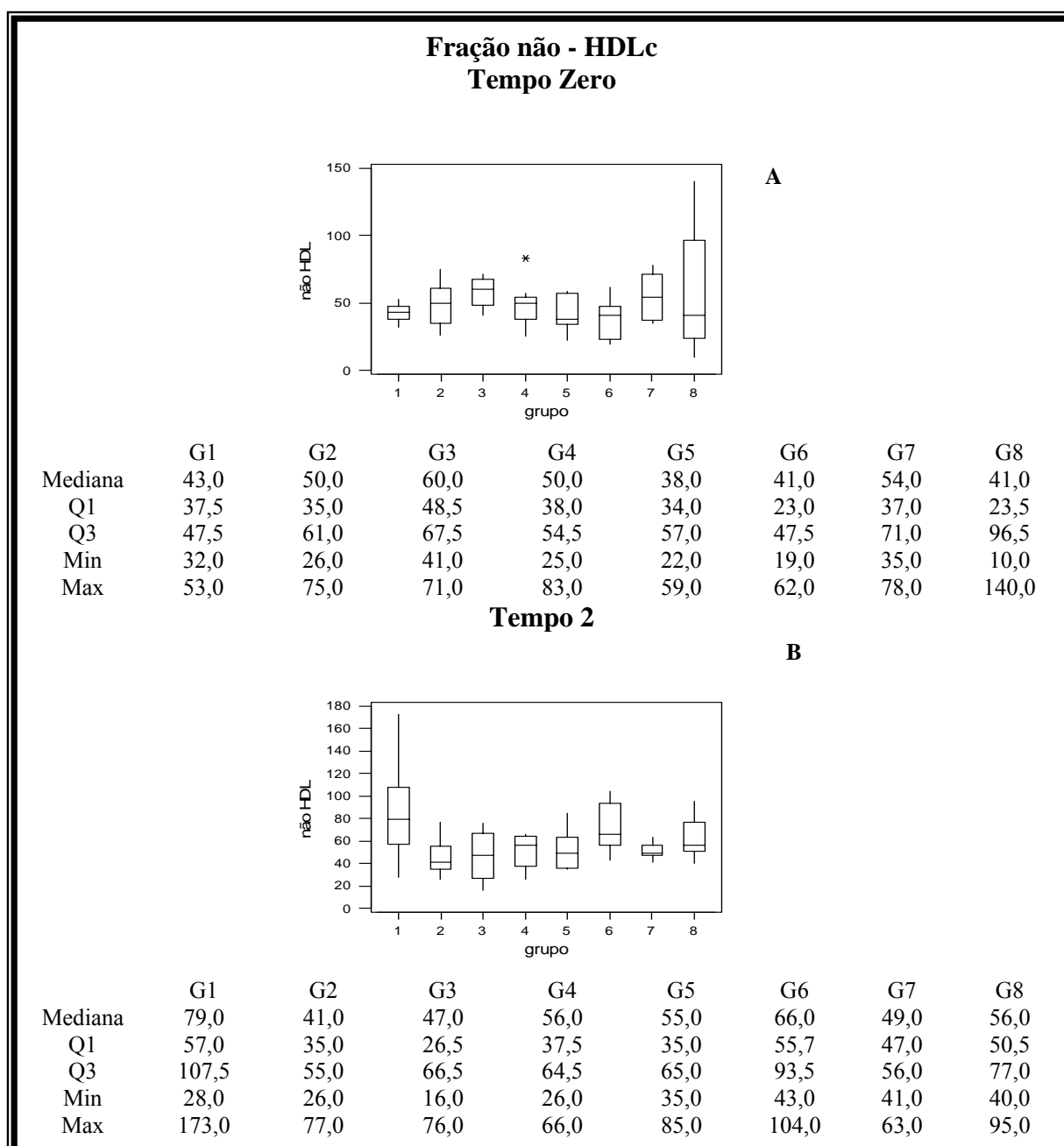


Figura 25: Distribuição dos níveis de colesterol, exceto aquela fração presente na lipoproteína de alta densidade (não-HDLc), considerando: A - período inicial (T0) e B - após os tratamentos (T2). Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd). Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; Min= valor mínimo; Max = valor máximo.

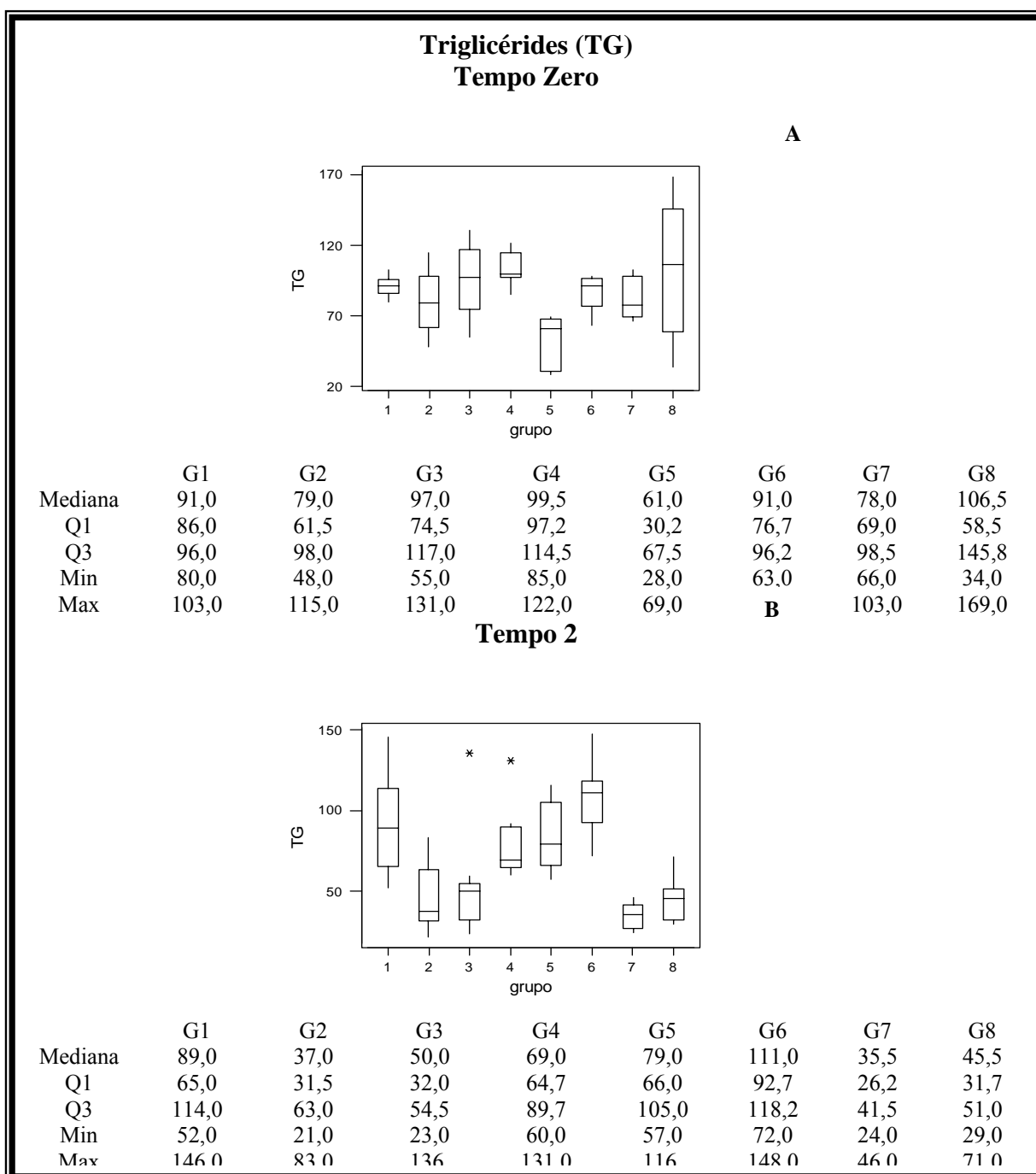


Figura 26: Distribuição dos níveis de triglicérides (TG), considerando: A - período inicial (T0) e B - após os tratamentos (T2). Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd). Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; Min= valor mínimo; Max = valor máximo.

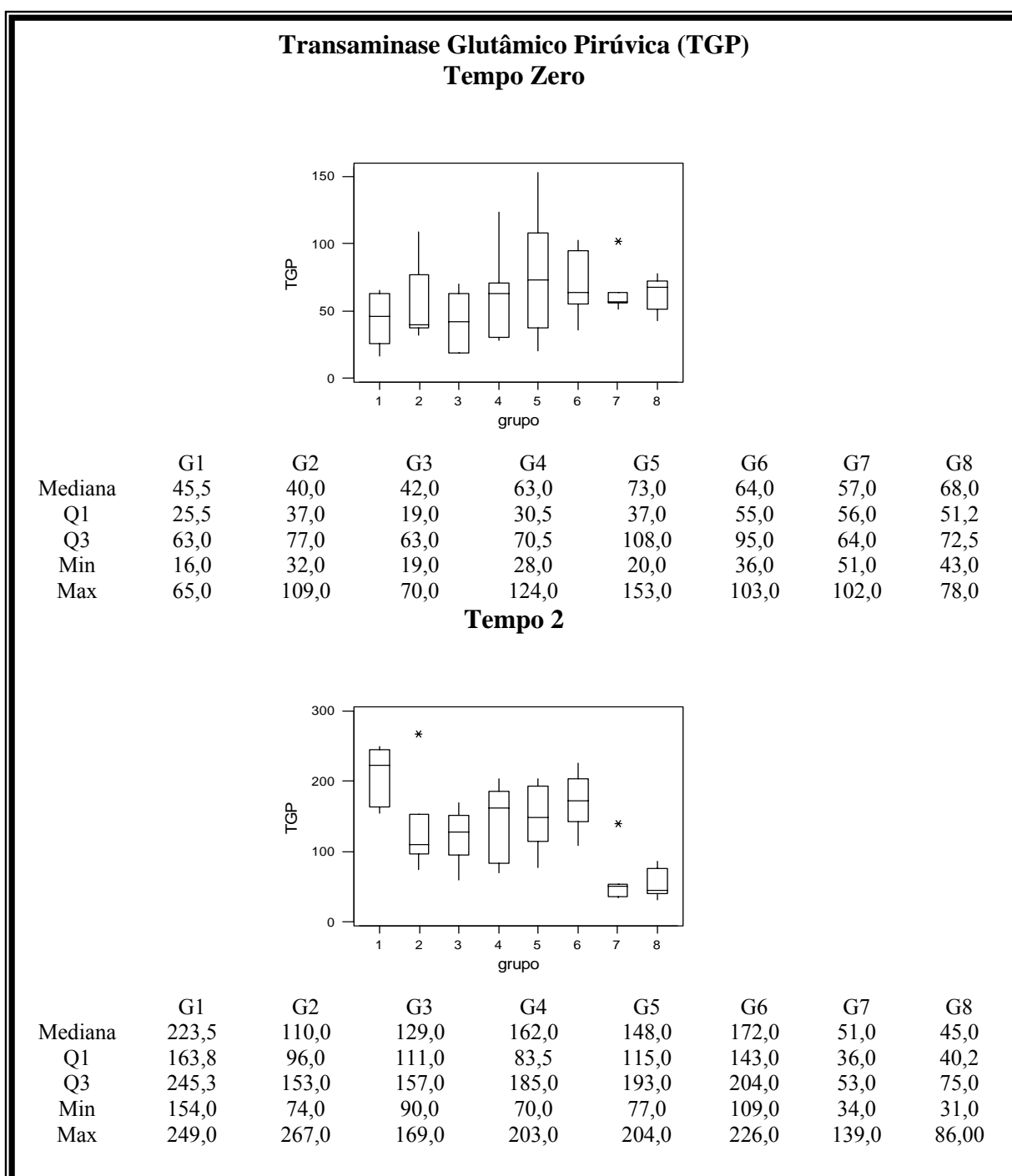


Figura 27: Distribuição dos níveis de transaminase glutâmico pirúvica (TGP), considerando: A - período inicial (T0) e B - após os tratamentos (T2). Grupo 1 = dieta (D)+simvastatina (Si)+exercício físico (Ex); B: Grupo 2 = dieta (D)+simvastatina (Si)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 3 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+exercício físico (Ex); D: Grupo 4 = dieta (D)+fluvastatina (Fl)+sedentarismo (Sd); Grupo 5 = ração (Rç)+exercício físico (Ex); B: Grupo 6 = ração (Rç)+sedentarismo (Sd); C: Grupo 7 = dieta(D)+exercício físico (Ex); D: Grupo 8 = dieta (D)+sedentarismo (Sd). Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; Min= valor mínimo; Max = valor máximo.

3.3 Estudo Morfológico por Microscopia óptica

A análise histológica do músculo sóleo mostrou fibras musculares com morfologia preservada incluindo aspecto poligonal, diferentes diâmetros e núcleos periféricos em todos os animais dos grupos controles sedentários (G6 = ração comercial e sedentarismo e G8 = dieta hipercolesterolêmica e sedentarismo). As fibras estavam organizadas em fascículos pelo perimísio e cada fibra envolta pelo endomísio (Figuras 29B e 29D). Todavia, nos músculos sóleo dos animais submetidos ao exercício físico associado à ração comercial (G5; Figura 29A) e a dieta hipercolesterolêmica (G7; Figura 29C) foram identificadas fibras musculares de diferentes diâmetros (polimórfica, angulosa, arredondada, triangular), com edema, em degeneração (necrose), com processo de divisão longitudinal (*splitting*) e células de tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório em 40% e 30% dos animais, respectivamente. Por outro lado, no grupo submetido à dieta hipercolesterolêmica, simvastatina e sedentarismo (G2; Figura 28B) notaram-se fibras de diferentes diâmetros (polimórfica, angulosa, triangular, arredondada) e presença de edema e tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório em 80% dos animais, enquanto no grupo G4, cujos animais foram tratados com a mesma dieta, também mantidos sedentários, porém associada fluvastatina, observaram-se fibras de diferentes diâmetros (polimórfica, angulosa, triangular, atroficas), em degeneração, *splitting*, e células de tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório em 30% dos animais (Figura 28D). Já para os grupos tratados com a dieta hipercolesterolêmica, hipolipemiantes e exercício físico, notaram-se fibras de diferentes diâmetros (polimórfica, angulosa, triangular, arredondada), atroficas, com processo de divisão longitudinal (*splitting*) e células de tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório em 90% dos animais do grupo G1 e 70% de G3 (Figuras 28A e 28C, respectivamente).

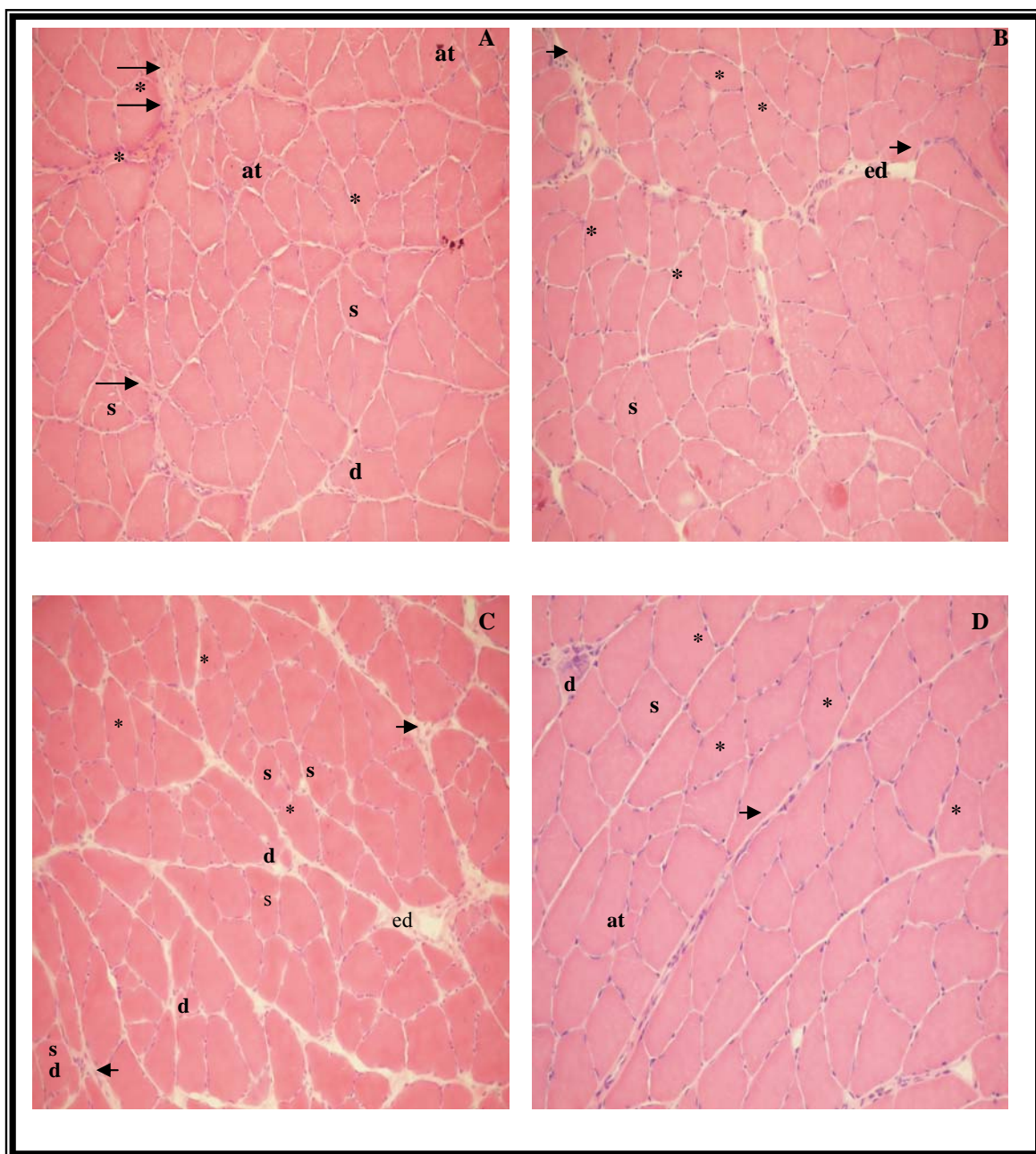


Figura 28: Secção Transversal do músculo sóleo de rato Wistar. A - Grupo 1: dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + exercício físico; B - Grupo 2: dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + sedentarismo; C - Grupo 3: dieta hipercolesterolêmica + fluvastatina+ exercício físico; D - Grupo 4: dieta hipercolesterolêmica + simvastatina + sedentarismo. Observam-se * = fibras de diferentes diâmetros (polimórficas, angulosa, triangular, arredondada); d = em degeneração (necrose); at = atroficas; s = *splitting* (processo de divisão longitudinal); → = células de tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório; ed = edema. HE 20 X.

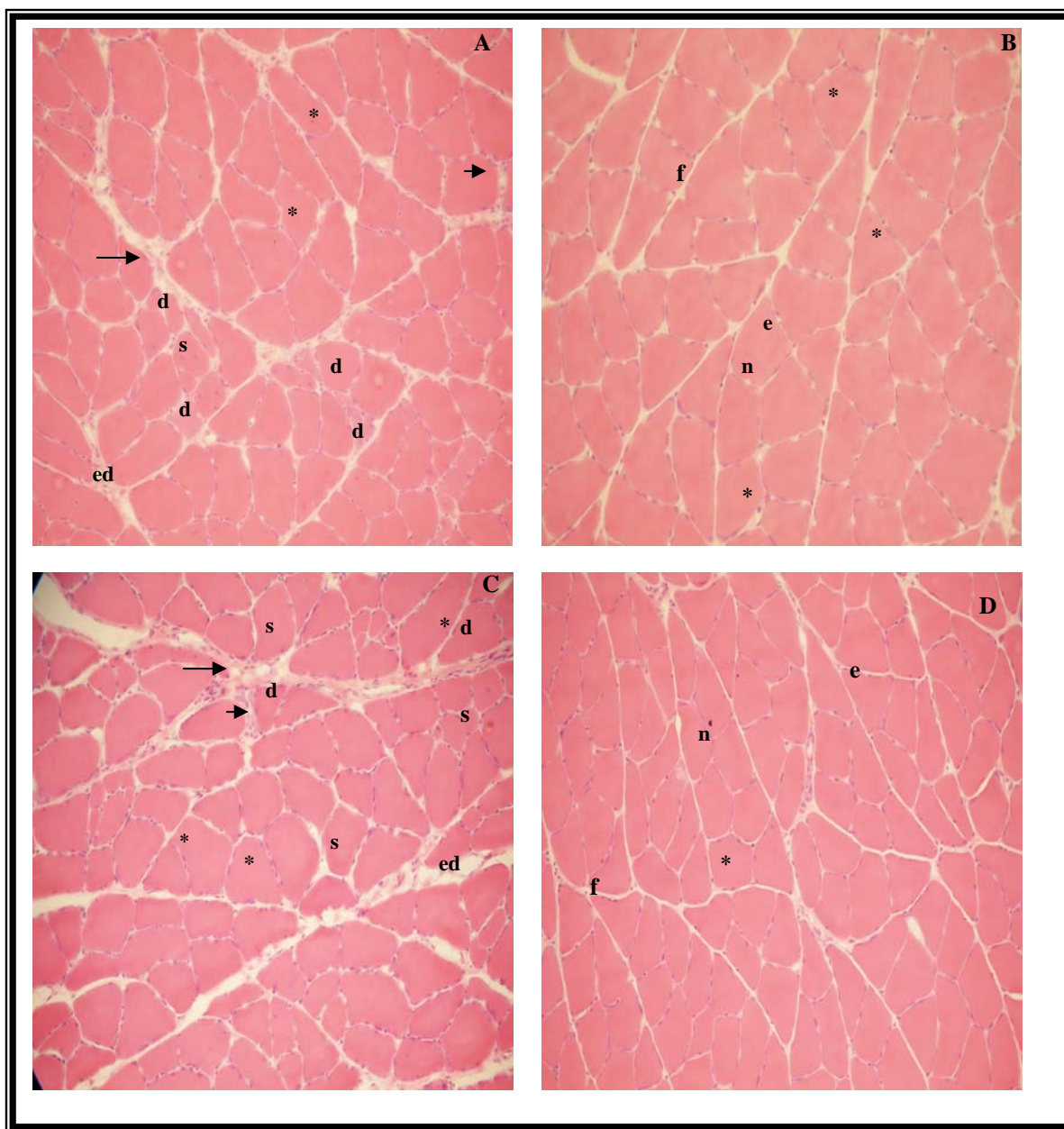


Figura 29: Secção Transversal do músculo sóleo de rato Wistar. A - Grupo 5: ração comercial + exercício físico; B - Grupo 6: ração comercial + sedentarismo; C - Grupo 7: dieta hipercolesterolêmica + exercício físico; D - Grupo 8: dieta hipercolesterolêmica + sedentarismo. Observam-se * = fibras de diferentes diâmetros (polimórficas, angulosa, triangular, arredondada); d = em degeneração (necrose); s = *splitting* (processo de divisão longitudinal); → = células de tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório; ed = edema; f = padrão fascicular; n = núcleo periférico; e = endomísio.

HE

20

X.

3.4 Análise Multivariada

A análise de componentes principais definiu, com base no aspecto histológico, um primeiro Fator (F1) que explicou 30% da variação histológica total, representado pela presença do núcleo periférico em contraposição com presença de *splitting* (processo de divisão longitudinal), infiltrado inflamatório, fibra em degeneração (necrose), atrófica, edema, fibra arredondada, endomísio, perimísio, padrão fascicular. A Figura 30 mostra a relação dos componentes principais com os tratamentos dos grupos. Notaram-se nos grupos submetidos à dieta hipercolesterolêmica, simvastatina com ou sem exercício físico (G1 e G2, respectivamente), menor frequência de núcleos periféricos e maior frequência *splitting* (processo de divisão longitudinal), infiltrado inflamatório, fibra em degeneração (necrose), atrófica, edema, fibra arredondada, endomísio, perimísio, padrão fascicular, destacando-se entre os grupos, embora sem diferença significativa ($p > 0,05$), representado pela intersecção dos seus respectivos intervalos de confiança (Figura 30).

Nesse caso, ao relacionar o Fator 1 com o tipo de tratamento observou-se no grupo tratado com dieta hipercolesterolêmica, fluvastatina e exercício físico (G3) menor frequência de núcleos periféricos em contraposição com a maior frequência das demais características histológicas já referidas, mostrando – se diferente dos grupos com dieta hipercolesterolêmica associada ao exercício físico (G7), sedentarismo com administração de fluvastatina (G4), e a ração comercial com (G5) ou sem (G6) exercício físico ($p < 0,05$), representado pela ausência de intersecção dos seus respectivos intervalos de confiança (Figura 30).

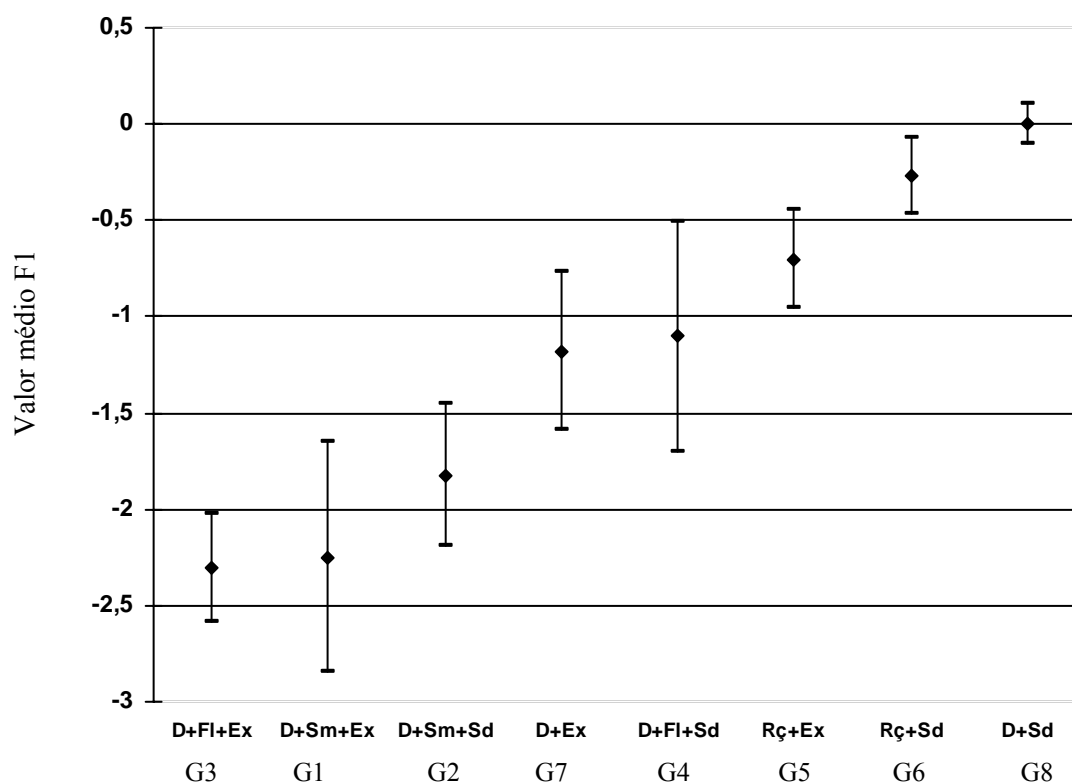


Figura 30: Distribuição dos valores de médias obtidos na análise de componentes principais, considerando os grupos estudados. Esta representação gráfica identifica os grupos de acordo com o padrão histológico, referente ao Fator 1 (presença do núcleo periférico em contraposição com presença de *splitting*, infiltrado inflamatório, fibra em degeneração (necrose), atrófica, edema, fibra arredondada, endomísio, perimísio, padrão fascicular, que explica 30% da variação total do perfil histológico. Os valores, quanto mais próximos de zero, indicam menor grau de lesão muscular.

4. DISCUSSÃO

4.1 Modelo Animal

A dieta hipercolesterolêmica empregada, neste estudo, mostrou-se eficiente na indução de dislipidemia em ratos Wistar, após um mês de sua ingestão, visto que, produziu aumento significativo nos níveis de CT (de $90,5 \pm 25,8$ para $119,7 \pm 31,6$ mg/dL; $p=0,0001$), fração não-HDLc (de $53,0 \pm 26,03$ para $99,65 \pm 29,38$ mg/dL; $p=0,0001$) e redução significativa de HDLc (de $37,5 \pm 8,44$ para $20,0 \pm 5,71$ mg/dL; $p=0,0001$). No entanto, há referência de animais, incluindo roedores hiporesponsivos à dieta hipercolesterolêmica, sustentando necessidade da utilização do ácido cólico para induzir a hiperlipidemia e aterosclerose na espécie. ⁽⁷²⁾

Em contraposição, como observado neste estudo, há também relato de modelos animais, incluindo ratos responsivos à referida dieta. Neste caso, Matos *et al.*⁽⁷³⁾ testaram quatro modelos de dietas em ratas Fischer, por oito semanas contendo alta porcentagem de óleo, com elevado valor calórico (dieta I), ou fibras, com baixo valor calórico (dieta II), ou alto conteúdo de proteínas e micronutrientes (dieta III), ou rica em óleo e fibras (dieta IV), mas com valor calórico igual ao controle. Identificaram também aumento significativo nos níveis de CT ($92,83 \pm 10,66$ mg/dL – grupo controle; $173,98 \pm 26,01$ mg/dL – grupo I; $204,30 \pm 236$ mg/dL - II, $73 \pm 72,84$ mg/dL – III e $194,18 \pm 38,67$ mg/dL – IV) e redução significativa na fração HDLc. Entretanto, detectaram aumento nos níveis de TGP em todos os grupos, comparado ao controle, o que não foi observado no presente estudo no início do experimento. Resultados concordantes também foram evidenciados por Bernardes *et al.*,⁽⁷⁴⁾ ao verificarem os efeitos de dieta hiperlipídica e treinamento de natação sobre o metabolismo de recuperação ao exercício em ratos.

De fato, modelos animais são amplamente utilizados em todos os campos da pesquisa biológica, ⁽⁷⁵⁾ devido à facilidade de controle de variáveis, da indução de doenças e de utilização de procedimentos invasivos, os quais seriam limitados, por questões éticas, na pesquisa com humanos. Entretanto, a extrapolação de resultados de experimentos sobre espécies não humanas para humanos apresenta controvérsias. Modelos animais têm sido usados para investigar a relação entre desordens no metabolismo do colesterol e a aterogênese, ⁽⁷⁵⁾ já que existe similaridade geral entre o sistema cardiovascular de ratos e de outros mamíferos, incluindo o homem. ⁽⁷⁶⁾

A propósito, neste estudo observou-se maior ganho de peso corporal nos animais do grupo sedentário alimentado com ração comercial em relação aos demais grupos. É possível, que a dieta hipercolesterolêmica tenha influenciado a redução no consumo alimentar, sugerindo aumento da saciedade ocasionada pela elevação nos níveis de substratos metabólicos plasmáticos como glicose e colesterol, apesar do consumo alimentar não ter sido controlado neste estudo. Nesse contexto, Bernardes *et al.* ⁽⁷⁴⁾ ressaltam a diminuição significativa do consumo alimentar em ratos alimentados com dieta hipercalórica em relação à dieta normocalórica.

O metabolismo de pequenos roedores é mais rápido do que o de humanos. É reconhecido que o metabolismo se relaciona a aproximadamente dois terços da potência do peso corporal total (o chamado peso corporal metabólico). ^(77,78) Doses experimentais de medicamentos deveriam ser, conseqüentemente, calculadas de acordo com o peso corporal metabólico. ⁽⁷⁵⁾ Entretanto, isso é infrequente na literatura, podendo gerar dosagens inadequadas. A propósito, estudos em ratos apresentam ampla variação nas dosagens de estatinas incluindo 0,1mg/dia 0,5mg/dia, 1mg/dia, ⁽⁷⁹⁾ 8mg/kg/dia, ⁽⁸⁰⁾ 10mg/kg/dia, 20mg/kg/dia e 40mg/kg/dia, ⁽⁸¹⁾ 140mg/kg/dia, 210mg/kg/dia ⁽⁸²⁾ e

400mg/kg/dia. ⁽⁸³⁾ Nenhum deles refere metodologia de dosagem que considera o metabolismo do animal, assim como seu peso metabólico.

Ao contrário, convencionalmente, as doses são calculadas e expressas como quantidade por unidade de peso corporal (mg/kg), quando a forma mais apropriada é o cálculo da dose como quantidade por energia consumida por um determinado animal em situação do metabolismo basal (mg/kcal). Isso deve ser considerado uma vez que a absorção, distribuição e eliminação de todos os fármacos ocorrem em função da taxa metabólica basal ⁽⁸⁴⁾ Nesse caso, comparativamente, animais menores têm tempo médio de circulação sanguínea menor e frequência cardíaca maior. ⁽⁷⁸⁾

Assim, é evidente que os eventos fisiológicos relacionados à absorção, distribuição, ação e eliminação de fármacos, no organismo de animais menores, são diferentes daqueles observados nos animais maiores. ⁽⁶⁵⁾ De acordo com Sedgwick & Pokras ⁽⁸⁴⁾ e Kirkwood, ⁽⁸⁵⁾ animais menores tendem a ter necessidades maiores, em relação a sua massa corporal. Em animais menores os fármacos tendem a ter absorção, distribuição e excreção mais rápida que nos maiores. Isso significa que para manter níveis séricos efetivos de um determinado medicamento, em animais menores a dosagem (mg/kg/dia) deverá ser maior que em animais maiores. Nesse caso, relativamente ao peso, o animal menor recebe a maior dose, e o animal maior, a menor dose, para atingir a mesma concentração sérica do fármaco. ⁽⁶⁵⁾

A propósito, o método de extrapolação alométrica, utilizado neste estudo, permite por meio de conhecimento das taxas metabólicas de dois diferentes vertebrados, extrapolar, matematicamente para um deles, doses de medicamentos indicadas para o outro, para o qual já foram feitos estudos laboratoriais de experimentação

farmacocinética e farmacodinâmica, considerando sua taxa metabólica basal e a quantidade de energia consumida em mg/kcal. ⁽⁶⁵⁾ Com base nestes pressupostos, a dosagem inicial da simvastatina e fluvastatina administrada para ratos Wistar neste estudo variou de 0,31 a 0,53mg/dia, considerando reajuste semanal conforme o ganho de peso corporal dos animais. Isso equivale a quatro vezes a mais a dose administrada a humanos.

4.2 Perfil Bioquímico

Confirmou-se, neste estudo, o efeito da dieta e sedentarismo como fatores que influenciam os níveis de CT. ^(11, 13, 14, 86) Nesse caso, mesmo com a ingestão da dieta balanceada (ração comercial) os animais sedentários mostraram valores elevados de CT, sugerindo que o aumento de idade e peso influencia o nível de CT. O mesmo ocorreu no consumo da dieta hipercolesterolêmica que se associou também com níveis aumentados da fração não-HDLc. Esses resultados corroboram com as orientações da IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, ⁽¹¹⁾ ao afirmar a necessidade de mudança de estilo de vida para o controle da dislipidemia, envolvendo uma ação conjunta da adequação dietética e prática regular de exercícios físicos.

Em contrapartida, animais em dieta hipercolesterolêmica, independente do uso das estatinas e da prática de exercício físico, apresentaram redução dos níveis de HDLc, contrapondo resultados de outros estudos ^(87, 88) com humanos, que relatam aumento em cerca de 2 a 10% nos níveis de HDLc na presença de exercício físico. Couillard *et al.* ⁽⁸⁹⁾ ressaltam que o treinamento físico aeróbio é mais efetivo para o aumento de HDLc, quando há altos níveis de TG e baixos de HDLc. Outro aspecto se relaciona a massa corporal. Nesse contexto, alguns estudos ^(90, 91) demonstraram que a

melhora dos níveis de HDLc parece depender da intervenção associada à perda de massa corporal. Há evidência que não somente a massa corporal influencia no perfil lipídico, mas também, o percentual de gordura corporal. No presente estudo notou-se ganho de peso em todos os grupos de animais ao longo do período de experimentos.

A ração comercial, independente da prática de exercício físico, parece influenciar no aumento dos níveis de TG. Enquanto, a dieta hipercolesterolêmica associada com fluvastatina ou simvastatina (apenas com sedentarismo) parece reduzir os níveis de TG. No entanto, situação semelhante ocorreu também na administração de dieta hipercolesterolêmica sem tratamento com hipolipemiante na presença ou ausência da prática de exercício físico, sugerindo que outros fatores individuais podem interferir nos níveis de TG, considerando que os animais foram submetidos a experimentos controlados.

É possível que a intensidade e o tipo de exercício físico influenciem no perfil lipídico. Cheik *et al.*⁽⁴⁶⁾ aplicaram exercício aeróbio crônico de intensidade moderada (natação), com frequência de cinco vezes/semana ou duas vezes/semana durante oito semanas a ratos Wistar alimentados com dieta hipercolesterolêmica. Identificaram reduções significativas nos níveis de CT e TG e aumento de HDLc nos grupos submetidos a exercício físico. Entretanto, a intensidade de esforço aplicada no referido estudo foi moderada, enquanto no presente trabalho os animais foram submetidos a exercício físico de baixa intensidade.

Nesse contexto, Donovan *et al.*⁽⁹²⁾ verificaram relação entre maior intensidade de esforço e redução dos fatores de risco para doenças cardíacas, quando compararam exercícios físicos isocalóricos. Após 24 semanas de exercício físico na intensidade de 50% ou a 80% VO₂ máx, houve redução significativa nas concentrações

de LDL e CT no grupo submetido a exercício físico de alta intensidade. Desse modo, para que o exercício físico promova efeitos benéficos no perfil lipídico há evidência da relação dose-resposta considerando, portanto, o volume de exercício. Nesse caso, há a necessidade de atingir um limiar de intensidade de exercício, ou seja, uma quantidade de exercício semanal, e um volume de treinamento para que haja mudanças no perfil lipídico. ⁽⁹³⁾

Neste estudo, a fluvastatina mostrou redução acentuada dos níveis de CT, em relação à simvastatina quando ambos hipolipemiantes foram também associados ao exercício físico. A propósito, estudos em modelos animais sedentários com hipercolesterolemia têm demonstrado redução significativa nos níveis séricos de CT, LDLc, apo B (principal apolipoproteína da LDL) e TG com o uso da fluvastatina. ⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ Nesse contexto, em estudo experimental com hamsters hipercolesterolêmicos, com administração de fluvastatina na dosagem de 6mg/kg/dia, sem duração descrita, verificou-se redução de 60% nos níveis séricos de LDLc. ⁽⁹⁴⁾ A propósito, neste estudo, níveis da fração não-HDLc mostraram-se reduzidos com o uso da fluvastatina, independente da prática de exercício físico.

Já na análise de TG, a simvastatina administrada com exercício físico parece associada com níveis mais elevados, comparado a fluvastatina na presença do exercício físico, ou mesmo com simvastatina na ausência do exercício físico, além da dieta hipercolesterolêmica independente da presença do exercício físico. Por outro lado, a administração de ração comercial com sedentarismo parece associada com níveis mais elevados de TG, comparado a tratamento com hipolipemiante (simvastatina e fluvastatina) mesmo com sedentarismo ou na presença de exercício físico (fluvastatina). Entretanto, níveis significativamente reduzidos de TG também se associaram a dieta

hipercolesterolêmica independentemente da prática de exercício físico, em relação ao tratamento com fluvastatina e sedentarismo, simvastatina e exercício físico, ou razão com exercício físico, sugerindo que outros fatores individuais podem influenciar na variação dos níveis de TG, considerando que os animais foram submetidos a experimentos controlados.

As estatinas variam consideravelmente nas suas características farmacológicas, lipofílicas, vida média, metabolismo e outras propriedades. ⁽⁹⁷⁾ Apresentada como lactona, a simvastatina inibe a HMG-CoA redutase somente após hidrólise no fígado, sendo considerada pró-droga, enquanto a fluvastatina é considerada fármaco ativo e apresenta-se na forma hidroxilada, não necessitando da transformação no fígado. A fluvastatina é a única estatina totalmente sintética, enquanto que a simvastatina desenvolveu-se a partir das modificações estruturais da lovastatina, a qual foi isolada inicialmente a partir da cultura de fungos. ^(98, 88) Além disso, a simvastatina é metabolizada pela via do citocromo P450 3A4, e a fluvastatina usa a via P450 2C9, 2D6 e 3A. ⁽⁸⁸⁾

O modelo experimental utilizado neste estudo sustenta o diferencial farmacológico entre as estatinas estudadas, simvastatina e fluvastatina. Entretanto, são necessários estudos mais amplos envolvendo a farmacodinâmica e farmacocinética desses fármacos. Os autores do estudo REVERSAL ⁽⁹⁹⁾ e PROVE-IT ⁽¹⁰⁰⁾ destacaram também, a existência de um diferencial farmacológico entre as estatinas atorvastatina e pravastatina. Tais resultados abrem a discussão sobre um eventual diferencial farmacológico e com especificidade tissular entre as estatinas, independente da redução dos lípidos.

O efeito do exercício físico sobre o metabolismo lipídico tem sido amplamente estudado nos últimos anos, ^(46, 101, 102) demonstrando que o perfil lipídico é diferente entre indivíduos ativos e sedentários. A prática regular de exercício físico leva a níveis elevados de HDLc e reduzidos de LDLc e VLDLc. ^(103, 104) Há algumas hipóteses para essas alterações lipoprotéicas benéficas nos níveis plasmáticos de HDLc, LDLc e suas subfrações, com o exercício físico. A primeira relaciona-se ao melhor funcionamento dos processos enzimáticos envolvidos no metabolismo lipídico, mais especificamente no aumento da atividade enzimática da lipase lipoprotéica (LPL). Nesse caso, pode ocorrer maior catabolismo das lipoproteínas ricas em TG formando menos partículas LDL aterogênicas e elevando a produção de HDL nascente. Além disso, o aumento da lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT) e a diminuição da atividade da lipase hepática favorecem a formação de subfrações HDL₂. Ainda, há redução na atividade da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) com o exercício aeróbio, prevenindo a formação de partículas LDL pequenas e ricas em colesterol. ^(105, 106)

Nesse contexto, os mecanismos associados ao aumento da atividade da LPL, relacionado ao exercício físico, ainda permanecem obscuros. Esse aumento pode ser devido às altas proporções de fibras musculares de contração lenta produzidas pelo treinamento físico, as quais contêm maior densidade de LPL. Além disso, o aumento na densidade capilar da musculatura esquelética, induzida pelo exercício físico, aumenta a ação da LPL mediante proliferação endotelial nos capilares. ⁽¹⁰⁷⁾ Na mesma perspectiva, pode-se afirmar que altos níveis da prática de atividade física estão associados ao aumento da atividade da LPL na musculatura esquelética, provocando maior catabolização das lipoproteínas ricas em TG, conseqüentemente, seus componentes

superficiais são transferidos para a fração de maior densidade no plasma, transformando-se, assim, em HDL. Esse parece ser o principal mecanismo responsável pela redução nos níveis de TG e aumento de HDLc plasmático. ⁽¹⁰⁸⁾

Outra hipótese relaciona-se a meia vida prolongada das proteínas de HDL, podendo resultar no aumento da transferência de lipídios e proteínas para HDL, ou por diminuição da remoção hepática de HDL. Em indivíduos mais ativos fisicamente o tempo médio de vida da HDL pode alcançar 6 a 7 dias, enquanto nos sedentários é de apenas 3 a 4 dias. ⁽¹⁰⁹⁾ Há, ainda, uma hipótese que se baseia nos efeitos do exercício físico moderado sobre a função da HDL como receptor do colesterol celular. Observa-se com o treinamento físico tendência para aumento no fluxo de colesterol para as partículas de HDL, pós - esforço físico, sugerindo que o exercício físico aparentemente aumenta a habilidade da HDL, para atuar como receptor de colesterol. Essa função da HDL é um importante passo no processo do transporte reverso do colesterol dos tecidos extra-hepáticos, como das paredes vasculares, para posterior excreção no fígado, induzindo, desse modo, efeito antiaterogênico. ⁽¹¹⁰⁾

Neste estudo, notou-se aumento nos níveis de TGP em todos os grupos tratados com hipolipemiantes, com ou sem a prática do exercício físico. Isso sugere alteração no metabolismo hepático induzido pelo medicamento, concordante com o estudo de Seachrist *et al.* ⁽⁶²⁾ em modelo animal utilizando a cerivastatina. No entanto, o mesmo ocorreu com a administração da ração comercial, após três meses de acompanhamento dos animais, sendo este um resultado inesperado que sugere a relação entre outros fatores e níveis de TGP, como o envelhecimento e ganho de peso.

A agressão hepática causada pelos hipolipemiantes é principalmente hepatocelular, levando, portanto, ao aumento de TGP e TGO (transaminase

oxaloacética). Entretanto, pouco ainda é conhecido sobre os mecanismos que podem estar envolvidos na indução de hepatotoxicidade pelas estatinas. ⁽¹¹¹⁾ Jaeschke *et al.* ⁽¹¹²⁾ e Lee ⁽¹¹³⁾ sugerem que reações de alta energia, envolvendo as enzimas do citocromo P-450, podem levar a alteração da homeostase do cálcio intracelular, produzindo ruptura das fibrilas de actina na superfície do hepatócito, culminando na lise celular. É possível, ainda, que quando os medicamentos agridem as mitocôndrias, seja por inativação ou ligação a enzimas respiratórias ou ao DNA mitocondrial, desregulam a oxidação dos ácidos graxos e a produção de energia celular. Isso resulta em estresse oxidativo com aparecimento de metabolismo anaeróbico, acidose láctica e acúmulo de TG nas células (esteatohepatite).

4.3 Efeito dos Hipolipemiantes e Exercício Físico na Função Muscular

Muitas mudanças fisiológicas ocorrem com a realização do exercício físico. É possível que diante de tratamentos medicamentosos, o exercício físico altere o modo pelo qual o fármaco é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado. ⁽⁶³⁾ Neste estudo, um achado importante na análise histológica do músculo sóleo de animais em tratamento com ou sem a prática de exercício físico foi à presença de *splitting*, que caracteriza a divisão longitudinal das fibras musculares ou a fusão incompleta de células satélites proliferadas após a lesão das fibras musculares. ⁽¹¹⁴⁾ Essa condição pode indicar a presença de hiperplasia.

Foram propostos vários fatores desencadeantes de tais alterações, destacando entre eles o alto grau de estresse provocado pelo exercício, o estresse metabólico e as alterações da microcirculação. ⁽¹¹⁵⁾ Além disso, processos de

arredondamento das fibras e presença de necrose e infiltrados inflamatórios, principalmente nos animais submetidos à dieta com ração comercial e exercício físico e dieta hipercolesterolêmica e exercício físico, indicam também a possibilidade de quadro miopático. As dietas empregadas, no presente estudo, isoladamente não interferiram nos parâmetros histológicos, corroborando com os achados de Ciabattari *et al.* ⁽⁵⁸⁾ que analisaram o efeito da natação associado a diferentes dietas sobre o músculo tibial anterior do rato Wistar.

Em contrapartida, o próprio uso de hipolipemiante pode, isoladamente, acarretar lesão muscular. Em estudos com humanos tratados com estatinas foram evidenciadas lesões musculares antes mesmo do exercício físico. ⁽⁵⁹⁾ No presente estudo observou-se nos animais tratados com simvastatina e mantido sedentário, em 80% dos animais, polimorfismo das fibras musculares, edema e tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório. Já no grupo que realizou o mesmo tratamento e praticou exercício ocorreram às alterações musculares referidas, acrescidas de fibras atroficas e com processo de divisão longitudinal (*splitting*), em 90% dos animais. Desse modo, o uso apenas da simvastatina pode levar à lesão muscular, caracterizando um quadro de miopatia, agravada com a associação do exercício físico ao tratamento.

Por outro lado, animais tratados com fluvastatina e mantidos sedentários, embora com achados histológicos semelhantes ao grupo com simvastatina, estes ocorreram em apenas 30% dos animais. No entanto, no grupo submetido à fluvastatina, porém exercitados, 70% dos animais mostraram alterações musculares e foram semelhantes às aquelas observadas nos animais em tratamento com simvastatina e exercício físico. Tais resultados sugerem a presença de miopatia induzida pelas estatinas, sendo mais frequente com o uso da simvastatina e apresentando exacerbação

pelo exercício físico para ambos hipolipemiantes. No entanto, há referência que o constituinte hidroxiácido da fluvastatina pode conferir seletividade tecidual, principalmente hepática, com possibilidade de levar a menor gravidade muscular. ⁽¹¹⁶⁾

Os mecanismos pelos quais as estatinas causam dano muscular ainda necessitam de esclarecimentos. ^(62, 79, 117, 118) As hipóteses descritas na literatura sugerem que as estatinas causam depleção de metabólitos intermediários da síntese de colesterol, induzem a apoptose celular e podem levar a alterações nos canais de condutância ao cloro dentro dos miócitos. ⁽¹¹⁹⁾ A inibição da HMG-CoA redutase induzida pelas estatinas leva à depleção de metabólitos intermediários formados a partir da síntese de colesterol, assim os níveis de ácido mevalônico (farnesol e geranygeraniol) são reduzidos. Têm-se sugerido que as estatinas causam deficiência intracelular de ubiquinona, mas especificamente bloqueando um intermediário, o farnesil pirofosfato, necessário para a síntese de CoQ10 (coenzima Q10). A redução da CoQ10 resulta em diminuição da fosforilação oxidativa, necessária para o processo normal de respiração celular do miócito. ⁽¹¹⁷⁾

A ubiquinona é um composto isoprenóide que atua na oxidação de nutrientes para produzir ATP, cuja principal função é servir como transportador de elétrons para a mitocôndria. Esta é uma etapa muito importante no desempenho da função do músculo esquelético e cardíaco. ⁽¹¹⁷⁾ Nesse contexto, England *et al.* ⁽¹²⁰⁾ observaram que a simvastatina é capaz de alterar a síntese da ubiquinona. Estudo conduzido por esses pesquisadores demonstrou a presença de alterações mitocondriais observadas à microscopia eletrônica em pacientes que desenvolveram miopatia. Especula-se se estas alterações podem favorecer e ou precipitar no músculo esquelético a expressão clínica de uma afecção mitocondrial preexistente. Entretanto, os resultados

de outro estudo demonstraram que o tratamento em curto prazo com a simvastatina não afetou os níveis musculares de ubiquinona.

Por outro lado, Nakahara *et al.* ⁽¹²¹⁾ investigaram os níveis de ubiquinona em coelhos tratados com pravastatina ou simvastatina. A pravastatina administrada a 100mg/kg/dia por 4 semanas não produziu toxicidade muscular, entretanto os níveis de ubiquinona no músculo diminuíram de 18 a 52%, relativo ao controle. O tratamento com simvastatina (50mg/kg/dia por 4 semanas) ou pravastatina (200mg/kg/dia por 3 semanas seguido por 300mg/kg/dia por 3 semanas) resultou em necrose músculo-esquelética e elevações nos níveis de CPK. Os níveis de ubiquinona muscular estavam diminuídos de 22 a 36% com a simvastatina e 47 a 72% (200/300mg/kg/dia) relativo ao controle. Entretanto, as atividades das enzimas mitocondriais não foram afetadas com simvastatina ou pravastatina. Os autores concluíram que a miopatia esquelética não foi induzida por uma disfunção da respiração mitocondrial devido a um baixo nível de ubiquinona.

A propósito, Schaefer *et al.* ⁽⁷⁹⁾ destacam que o dano mitocondrial não parece ser a primeira causa da miopatia esquelética induzida pela cerivastatina. Mudanças mitocondriais foram limitadas a miofibras necróticas ou degenerativas. A preponderância de mitocôndrias normais em ambos músculos de ratos tratados e controles, e a não diminuição da função mitocondrial nos tecidos musculares altamente danificados reforçam que as mudanças ultra-estruturais notadas nas mitocôndrias são todas possivelmente secundárias à necrose ou degeneração muscular. Nesse caso, ao invés de ser sua causa, seria seu efeito.

A apoptose, ou morte celular programada, é um mecanismo fundamental na manutenção e remodelação das estruturas tissulares. Quando inapropriadamente

ativada, entretanto, a apoptose pode levar a condições patológicas. A atorvastatina, a lovastatina e a simvastatina aumentam a apoptose de células musculares lisas vasculares, e este é um efeito dose dependente. Os mecanismos pelos quais as estatinas levam a apoptose são ainda obscuros. Trabalhos mais amplos são necessários para demonstrar se o aumento na apoptose poderia causar a miotoxicidade observada com o uso das estatinas. ⁽¹²²⁾

Outra possível explicação para a toxicidade muscular das estatinas se relaciona com os canais de cloro intracelular. No músculo, essas estruturas são responsáveis pela hiperpolarização da célula e, como consequência, o seu relaxamento. Modificações na permeabilidade da membrana celular também podem resultar do bloqueio desse sistema. Têm sido descritas alterações nas propriedades da membrana celular com a utilização desses medicamentos. Algumas estatinas, mais lipofílicas, podem atravessar mais facilmente a membrana celular em função dessas alterações e, por conseguinte, resultar em maior potencial para o desenvolvimento de agressão muscular. ⁽¹²²⁾

No entanto, são escassos os estudos que avaliam os efeitos do exercício físico na farmacocinética dos fármacos, sendo mais comuns os estudos envolvendo β -bloqueadores, β -adrenérgicos, insulina, antibióticos entre outros. ⁽⁶³⁾ Durante a execução do exercício físico o fluxo sanguíneo é direcionado, principalmente, para os músculos em atividade e a pele, ocorrendo redução nos outros sistemas, incluindo o trato gastrointestinal. ⁽¹²³⁾ A absorção do fármaco, especificamente das estatinas, ⁽⁸⁸⁾ se dá no trato gastrointestinal, ⁽¹²⁴⁾ e a redução do fluxo sanguíneo intestinal pode diminuir o tempo do trânsito gastrointestinal, acarretando a absorção inadequada de fármacos. ⁽¹²⁵⁾

A concentração de proteínas plasmáticas aumenta durante o exercício devido à perda de água do plasma para os tecidos, isso ocorre pelo aumento da osmolaridade em tecidos ativos, aumento da pressão hidrostática e perda de fluidos do corpo na forma de suor. Assim a concentração de proteína plasmática aumenta o que pode influenciar a concentração do fármaco no plasma e tecidos. Além disso, é teorizado que alterações na distribuição do medicamento podem ocorrer devido à redistribuição de sangue para os músculos ativos, causando sua inabilidade para alcançar os efeitos pretendidos nos locais de ação. ⁽¹²⁶⁾

Ainda, nesse contexto, muitos fármacos, incluindo estatinas, ⁽⁸⁸⁾ são excretados na bile e na urina. ⁽¹²⁴⁾ A excreção renal é o efeito da filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular. Assim a taxa de filtração glomerular depende da quantidade de sangue nos rins. ⁽¹²⁴⁾ Durante o exercício físico ocorre a diminuição do fluxo sanguíneo renal, podendo diminuir até 30% a filtração glomerular. Essas modificações da farmacocinética durante o exercício são dose-dependentes. ⁽¹²⁶⁾ É possível, também que o exercício físico pelo fato de aumentar o fluxo sanguíneo no músculo leve a uma maior concentração de medicamento no tecido muscular e subsequente toxicidade. ⁽⁶³⁾

O exercício físico prolongado e extenuante também induz o aumento da CPK, que é altamente dependente da duração e intensidade do exercício, além do condicionamento físico do indivíduo. Entre essas variáveis a duração do exercício é a mais importante. A propósito, os maiores níveis de CPK pós-exercício são encontrados em maratonistas e em atletas de *triathlon*, podendo atingir níveis tão altos quanto 50 vezes o seu valor de referência. Ao contrário, corridas de curta duração resultam em aumentos muito menores da CPK. Outro aspecto importante está relacionado ao tipo de

exercício, enquanto natação ou ciclismo tendem a levar mínima ou nenhuma elevação do CPK, corridas em montanha e levantamento de peso tendem a provocar as maiores elevações. ⁽⁴⁸⁾ A maior parte de CPK liberada após o exercício físico pertence à fração MM, as causas do aumento da CPK após o exercício incluem a hipóxia tecidual, depleção de glicogênio muscular, peroxidação lipídica, acúmulo de radicais livres, e o dano mecânico direto aos elementos contráteis, especialmente o disco Z do sarcômero. ⁽⁴⁸⁾

É reconhecida também a associação entre estatinas, como a simvastatina e o aumento nos níveis de CPK, após a realização de exercício físico. Foi sugerido que essas alterações poderiam ser causadas por aumento da permeabilidade da membrana celular muscular à ação da simvastatina, com possível dano ao miócito e conseqüente liberação de CPK. ^(118, 127) Nesse contexto, recentemente Sinzinger & O'Grady ⁽⁶¹⁾ relataram que 78% dos atletas profissionais com história familiar de hipercolesterolemia e tratados com diversos tipos de estatinas, não toleraram o tratamento devido dor muscular e câimbras. Além disso, na maioria dos casos, observou-se pouca ou nenhuma elevação nos níveis de CPK.

Seachrist *et al.* ⁽⁶²⁾ com o objetivo de investigar os mecanismos de miotoxidade da cerivastatina submeteram ratas Sprague-Dawley ao tratamento com esse medicamento na dosagem de 0,1, 0,5, ou 1,0mg/kg/dia, associado ao exercício físico em esteira rolante durante 2 semanas. Após o sacrifício dos animais retiraram o músculo quadríceps, gastrocnêmico, sóleo, psoas e extensor longo dos dedos para análise histológica em coloração com HE. Identificaram lesões musculares como lesões no sarcoplasma, núcleos internos, degeneração das fibras, infiltrados inflamatórios, sendo dose-dependentes e em maior gravidade no grupo exercitado. Entretanto, o grupo

apenas em exercício físico não apresentou lesões musculares. Os autores relatam que embora os níveis de CPK tenham sido significativamente maiores, na dosagem de 1mg/dia, não houve relação com o seu aumento acentuado e o exercício físico.

De fato, os distúrbios musculares induzidos pelas estatinas levam ao aumento dos níveis plasmáticos de CPK, sendo inclusive um parâmetro preditor para a interrupção do medicamento, diante do acréscimo maior que 10 vezes o seu valor de referência. ⁽¹¹⁷⁾ Nesse contexto, Schaefer *et al.* ⁽⁷⁹⁾ ao administrarem a cerivastatina na dosagem de 0,1, 0,5 ou 1,0mg/kg/dia em ratas Sprague-Dawley, verificaram na dosagem de 0,5mg/kg/dia necrose e processo inflamatório do músculo quadríceps em dois dos cinco animais. As mesmas alterações também foram observadas na dosagem de 1,0mg/kg/dia em quatro dos cinco animais tratados, além de aumento nos níveis de CPK. No músculo sóleo não foram evidenciadas alterações que sugerissem miopatia, resultados concordantes com Waclawik *et al.* ⁽¹²⁸⁾ que analisaram os efeitos adversos musculares da lovastatina.

Por outro lado, há relatos de dano muscular associado às estatinas, mesmo na ausência de alterações nos níveis séricos de CPK, assim como ausência de mialgia. ⁽¹²⁹⁾ Desse modo, o CPK não deve ser o único parâmetro para analisar a toxicidade muscular. Neste contexto, a avaliação do próprio músculo deve ser também considerada. ⁽⁶²⁾ Desse modo, no presente estudo, foi realizado também análise histológica do músculo sóleo. Identificando nos grupos submetidos ao exercício físico e a ração comercial (G5) e a dieta hipercolesterolêmica (G7) edema, com processo de divisão longitudinal (*splitting*) e células de tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório em 40 e 30% dos animais, respectivamente. Isso demonstra a ocorrência de processo degenerativo muscular, alterações também encontradas por Camargo Filho ⁽⁵⁷⁾

quando submeteram ratos Wistar a exercício físico em esteira rolante, durante 30, 45 e 60 dias.

As respostas do organismo frente ao treinamento físico podem produzir várias alterações anatomofisiológicas, dentre elas aquelas que acometem o tecido muscular. ⁽¹³⁰⁾ Esse tecido tem a capacidade de se adaptar às diferentes modalidades de treinamento, reagindo de forma variada a cada uma delas. Porém, qualquer alteração, seja no aspecto morfológico ou histoquímico, desencadeará déficit de funcionamento no segmento afetado. ⁽⁷⁸⁾ Isso geralmente está associado com contrações excêntricas e varia com a intensidade e duração do exercício. ^(50, 131)

Assim, reconhecidamente, as estatinas podem causar efeitos adversos, incluindo dano muscular apresentados na forma de mialgia, miosite e rabdomiólise ⁽¹³²⁾ detectados pela sua sintomatologia e elevação do CPK ⁽¹³³⁾. Além disso, o exercício físico também pode acarretar o aumento nos níveis de CPK. No entanto, ambos são geralmente recomendados aos pacientes com dislipidemia. ⁽¹¹⁾ Assim, é necessário esclarecer os mecanismos de interação do dano muscular induzido pela estatina, bem como pelo exercício físico.

No presente estudo, foi realizada análise do CPK, antes do início dos tratamentos (T0) e após a sua finalização (T2), porém os resultados (não apresentados) foram questionados, tendo em vista valores no T0 que variaram de 757 a 2.636 U/L e após 8 semanas da administração da simvastatina ou fluvastatina associada ao exercício físico os valores mostraram-se entre 339 e 834 U/L e 240 e 437 U/L, respectivamente. Santos *et al.* ⁽⁵⁶⁾ analisaram parâmetros bioquímicos em ratos também submetidos a treinamento físico, sacrificados por decapitação. Verificaram no grupo sedentário valores médios de CPK de $1.281,7 \pm 170,21 \text{ U/ml}^{-1}$, no grupo submetido a exercício

moderado valores de CPK $1.113,93 \pm 160,06 \text{ U/ml}^{-1}$, e naqueles em exercício extenuante valores de $907,01 \pm 152,50 \text{ U/ml}^{-1}$, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Por outro lado, valores de CPK foram avaliados também em relação à dosagem de estatinas. Arduini *et al.* ⁽⁸²⁾ encontraram nos ratos Wistar controles valores de mediana para CPK de 1.056UL, no grupo tratado com simvastatina por 9 dias, sendo que na dosagem de 140mg/kg o CPK foi de 1.038 U/L, e na dosagem de 210mg/kg, 1.784 U/L. Já Bergman *et al.* ⁽¹³⁴⁾ administraram em ratos 40mg/kg/dia de pravastatina durante três semanas e verificaram valor médio de CPK de $742 \pm 81 \text{ nmols}$, equivalente a 101% de aumento, quando comparado a valores do grupo controle ($368 \pm 70 \text{ nmols}$; $p=0,02$). Seachrist *et al.* ⁽⁶²⁾ verificaram em ratas Sprague-Dawley, elevação de CPK na administração de cerivastatina por 14 dias, sendo dose dependente, no grupo com dosagem 0,1mg/kg o nível de CPK foi de $281 \pm 114 \text{ U/L}$, na dose de 0,5mg/kg de $406 \pm 172 \text{ U/L}$ e na dosagem de 1,0mg/kg de $3.063 \pm 2964 \text{ U/L}$, todos os valores superiores ao grupo controle ($239 \pm 93 \text{ U/L}$).

Na tentativa de obter valores mais uniformes de CPK foram inseridos no presente estudo novos grupos experimentais, modificando-se a metodologia da coleta da amostra sanguínea, a qual inicialmente foi por decaptação e, posteriormente, por punção cardíaca e punção caudal. Entretanto, os valores de CPK mantiveram-se discrepantes, e não foram incluídos em resultados. Isso sugere a necessidade de estudos mais amplos em relação à coleta e análise do material em animais, raramente referidas na literatura.

5. CONCLUSÕES

São apresentadas, a seguir, as conclusões referentes ao uso de estatinas e prática de exercício físico em modelo experimental animal.

- 1) Em relação à influência do exercício físico no perfil lipídico em dislipidêmicos conclui-se que:
 - a) O sedentarismo mostra-se prejudicial para os níveis de CT, independente da dieta.
 - b) Por outro lado, o exercício físico pode influenciar na redução dos níveis de CT, mesmo diante de dieta hipercolesterolêmica, o que não ocorre para a fração não-HDLc e TG.
 - c) Além disso, tal benefício não parece ocorrer também para os níveis de HDLc, que se mantém reduzidos nesse caso, comparado à dieta balanceada, mesmo com a prática de exercício físico.

- 2) Avaliando-se a associação entre exercício físico e estatinas no controle do perfil bioquímico conclui-se que:
 - a) Independente da prática de exercício físico, a fluvastatina influencia na redução dos níveis de CT e fração não-HDLc, equiparando-se à dieta balanceada.
 - b) O exercício físico parece ser o diferencial na redução dos níveis de CT e TG no uso de fluvastatina, quando comparado com simvastatina.
 - c) A prática de exercício físico e uso de estatinas não parecem influenciar a elevação dos níveis de HDLc, na presença de dieta hipercolesterolêmica.

- d) O exercício físico associado às estatinas pode promover a redução nos níveis de não-HDLc, no entanto, isso ocorre preferencialmente com o uso da fluvastatina.
 - e) A prática de exercício físico pode aumentar os níveis de TGP, preferencialmente com o uso de simvastatina, embora isso ocorra também com dieta hipercolesterolêmica e uso de estatinas, independente do exercício físico.
- 3) Na avaliação histológica muscular, considerando a associação entre estatinas e exercício físico, conclui-se que seu efeito parece potencializar a lesão muscular induzida pelos inibidores de HMG-CoA redutase.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dzau VJ. Markers of malign across the cardiovascular continuum: interpretation and application: introduction. *Circulation* 2004;109 (Supl 1):iv1-iv2.
2. Nussbacher A, Rodrigues GHP. Presente e futuro das doenças subclínicas no idoso. In: Liberman A, et al. *Diagnóstico e tratamento em cardiologia geriátrica*. São Paulo: 2ª ed. São Paulo; Editora Manole; 2005. p. 204.
3. Armaganijan D, Batlouni M. Impacto dos fatores de risco tradicionais. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2000;10:686-93.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364: 937-52.
5. Bertolami MC, Bertolami A. Dislipidemias e Aterosclerose. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2006;1:24-30.
6. Martinez, TLR. *Manual de condutas em dislipidemia*. 1ªed. Rio de Janeiro: Medline; 2003.p.392.
7. Forti N , Diament J. Fármacos hipolipemiantes. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2005;15:25-30.
8. Keysa ED. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (Supl 1): In: Giannini SD. *Aterosclerose e dislipidemias*. São Paulo: BG Cultural; 1998. p. 11-32.

9. Kannel WB, Gordont T, Castelli I. Role of lipids annual lipoprotein fractions in assessing atherogenesis. The Framingham Study. *Prog Lipid Res* 1981;20:339-48.
10. Lima ES, Couto RD. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *J Bras Patol Med Lab* 2006;42(3):169-178.
11. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol* 2007;88 (Supl 1).
12. Fredricson e colaboradores. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull Word Health Org.* 1970;43:891-915.
13. Kuo PT. Plasma lipids and atherosclerosis. In: Likoff W, Segal BL, Insull W Jr. *Atherosclerosis and coronary heart disease.* 2ª ed. New York: Grune; 1972. p. 8.
14. Diament J, Serro Azul LG, Giannini SD. Propedêutica das alterações primárias dos lípidos séricos. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1974;30:316-25.
15. Diament J, Forti N, Giannini SD. Hipolipemiantes e alterações musculares. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 1998;8:1074-9.
16. Silva P . *Farmacologia.* 2ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
17. Vaughan CJ, Gotto AM. Update on statins 2003. *Circulation* 2004;110:886-92
18. Giannini SD, Forti N, Diament J. Hipolipemiantes I. Ação predominante na hipercolesterolemia. In: Batlouni M, Ramires JAF, editores. *Farmacologia e terapêutica cardiovascular.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 473-95.
19. Genest J, Libby P, Gotto AM. Lipoprotein disorders and cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease.* A

- textbook of cardiovascular disease. 3^a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1013-33.
20. Jorge PAR, Almeida EA, Ozaki MR, Jorge M, Carneiro A. Efeitos da atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina sobre a função endotelial, a peroxidação lipídica e a aterosclerose aórtica em coelhos hipercolesterolêmicos. *Arq Bras Cardiol* 2005;84 (4):314-19.
 21. Albuquerque DC, Ferreira AG, Rocha RM, Albuquerque FN, Esporcatte R. Estatinas nas Síndromes Coronarianas Agudas: há evidências suficientes para a sua utilização? *Revista da SOCERJ* 2004;2:88-96.
 22. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72.
 23. Santos JE, Loures-Vale AA, Novazzi AP, Rabelo LM, Martinez TLR. Avaliação da eficácia e segurança do etofibrato em pacientes dislipidêmicos . Estudo multicêntrico. *Arq. Bras Cardiol* 1996;67:419-22.
 24. Junqueira LCU, Carneiro J . *Histologia Básica - Texto e Atlas*. 10^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
 25. Dubowitz V, Brooke MH. *Muscle biopsy: A modern approach*. 2^a ed. London: W. B. Saunders; 1995.
 26. McArdle W, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do Exercício - Energia, Nutrição e Desempenho Humano*. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
 27. Fernandes JL. *O treinamento desportivo*. 2^a ed. São Paulo: Pedagógica e Universitária; 1981. p. 148.

28. Gould JA. Fisioterapia na ortopedia e na medicina do esporte. 2 ed. São Paulo: Manole; 1993. p. 691.
29. Bertolami MC, Faludi AA. Segurança na utilização de fármacos hipolipemiantes. Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo 2005;6:541-5.
30. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8,245 patients with moderate hypercholesterolemia. Arch Intern Med 1991;151:43-9.
31. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
32. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
33. Heart Protection Study Collaborative Group. The Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
34. Kanterewicz E, Sanmarti R, Riba J, Trias I, Autonell J, Brugués J. Bezafibrate induced rhabdomyolysis. Ann Rheum Dis 1992;51:536-8.
35. Pitanga FJG. Atividade física e lipoproteínas plasmáticas em adultos de ambos os sexos. Rev Bras Cien Mov 2001;9:25-31.

36. Rennie KL, McCarthy N, Yazdgerdi S, Marmot M, Brunner E. Association of metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. *Int J Epidemiol* 2003;32:600-6.
37. Lakka TA, Laaksonem DE, Laaka HM, Männikö N, Niskanen LK, Raumramaa R, et al. Sedentary life style, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1279-86.
38. Brum PC, Forjaz CLM, Tinucci T, Negrão CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Rev. Paul. Educ. Fís* 2004;18:21-31.
39. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS,. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347: 1483-92.
40. Durstine JL, Haskell WL. Effects of exercise on plasma lipids and lipoproteins. *Exerc Sport Sci Rev* 1994;22:477-521.
41. Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997;40:125-35.
42. Lampman RM, Schteingart DE. Effects of exercise training on glucose control, lipid metabolism, and insulin sensitivity in hypertriglyceridemia and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:703-12.
43. Faludi AA, Bertolami MC. Atuação do exercício físico sobre os fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 1996;6:1-5.
44. Williams PT Krauss RM, Vranizan KM, Wood PD. Changes in lipoprotein subfractions during diet-induced an exercise-induced weight loss in moderately overweight men. *Circulation* 1990;81:1293-304.

45. Stubbe I, Hansson P, Gustafson A, Nilsson-Ehle P. Plasma lipoproteins and lipolytic enzyme activities during endurance training in sedentary men: Changes in high density lipoprotein subfractions and composition. *Metabolism* 1983; 32:1120-8.
46. Cheik NC, Guerra RLF, Viana FP, Prado WL, Botero JP, Vendramini RC, et al. Efeito de diferentes frequências de exercício físico na prevenção da dislipidemia e da obesidade em ratos normo e hipercolesterolêmico. *Rev Bras Educ Fis Est São Paulo* 2006;20:121-29.
47. Pitanga FJG. Níveis de prática de atividade física e sua influência sobre o perfil lipídico em indivíduos de ambos os sexos. *Rev Bras Ativ Fís Saúde* 2000;5:45-53.
48. Katirji B, Al-jaberi MM. Creatine Kinase Revisited. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2001;2:158-163.
49. Apple FSE, Rhodes M. Enzymatic estimation of skeletal muscle damage by analysis of changes in serum creatine kinase. *Journal of Applied Physiology* 1988;65:2598.
50. Armstrong RB, Ogilvie RW, Schwane JA. Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 1983;54:80-93.
51. Manfredi, T. et al. Plasma creatine kinase activity and exercise-induced muscle damage in older men. *Medicine and Sciences in Sports and Exercise*, v. 23, p. 1028, 1991.
52. Clarkson PM, Tremblay I. Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans. *Journal of Applied Physiology* 1988;65:1-6.

53. Matsuura N, Kawamata S, Ozawa J, Kai S, Sakakima H, Abiko S. Injury and repair of the soleus muscle after electrical stimulation of the sciatic nerve in the rat. *Arch of Histology and Cytol* 2001;4:393-400.
54. Lac G, Maso F. Biological markers for the follow-up of athletes throughout the training season. *Pathologie Biologie* 2004;52:43-49.
55. Stansbie D Aston JP, Dallimore NS, Williams HM, Willis N. Effect of exercise on plasma pyruvate kinase and creatine kinase activity. *Clin Chim Acta* 1983;132:127-132.
56. Santos RVT, Caperuto EC, Rosa LFBPC. Efeitos do aumento na sobrecarga de treinamento sobre parâmetros bioquímicos e hormonais em ratos. *Rev Bras Med Esporte* 2006;12:145-9.
57. Camargo Filho JCS, Vanderlei LCM, Regina CT, Camargo RCT, Dean AR, Oliveira DAR, Oliveira SAO Jr, Dal Pai V, Belangero WD. Análise histológica, histoquímica e morfométrica do músculo sóleo de ratos submetidos a treinamento físico em esteira rolante. *Arq Ciênc Saúde* 2005;12:196-99.
58. Ciabattari O, Dal Pai A, Dal Pai V. Efeito da natação associado a diferentes dietas sobre o músculo tibial anterior do rato: estudo morfológico e histoquímico. *Rev Brás Méd Esportes* 2005;11:121-25.
59. Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpim G. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc Drug Ther* 2003;17:459-465.

60. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet RJ, Staggars J, Guyton JR. Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. *Metabolism* 1997; 46: 1206–10.
61. Sinzinger II, O’Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Bras J Clin Pharmacol* 2004;57:525-28.
62. Seachrist JL, Loi CM, Evans MG, Criswell KA, Rothwell CE. Roles of exercise and pharmacokinetics in cerivastatin-induced skeletal muscle toxicity. *Toxicological Sciences* 2005;88:551-561.
63. Lenz TL, Lenz NJ, Faulkner MA. Potential interactions between exercise and drug therapy. *Sports Med* 2004;34:293-306.
64. Reeves, PG, Nielsen, FH, Fahey JR, GC. AIN-93 purified diets for labocamundongsry rodents:report of the American institute of nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *Journal of Nutrition, Philadelphia*, 1993; 123: 1939-1951,
65. Pachaly JR, Brito HFV. Interspecific Allometric Scaling. In: Fowler ME, Cubas PR. *Biology, Medicine and Surgery of South American Wild Animals*, Ames. 1^a ed. Iowa University Press; 2001. p.475-481.
66. Andrew RJ. Treadmill for Small Laboratory Animals. *Journal of Applied Physiology* 1965;20:572-4.
67. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973;19:476-82.

68. Bergmeyer, HU, Scheibe, P, Wahlefeld, AW. Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. *Clin Chem*, 1978;24:58-73.
69. Dal Pai V. *Histologia: teoria e prática*. 1ª ed. Botucatu: Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista; 1995.
70. McManus JFA, Mowry RW. *Staining methods: histologic and histochemical medical division*. 1ª ed. New York: Nhapar & Brother; 1960. p. 283-310.
71. Mardia KV, Kent JT, Bibbg JM. *Multivariate analysis*. Londres: Academic Press Inc Ltda, 1979; 213-236.
72. Joris I, Zand T, Nunnari JJ, Krolkowski FJ, Majno G. Studies on the pathogenesis of atherosclerosis I. Adhesion and emigration of mononuclear cells in the aorta of hypercholesterolemic rats. *Am J Pathol* 1983;113:341-3
73. Matos SL, Paula H, Pedrosa ML, Santos RC, Oliveira EL, Chianca Jr DA, Silva ME, Dietary models for inducing hypercholesterolemia in rats. *Braz Arch Biol and Tech* 2005;48:203-209.
74. Bernardes D, Manzoni MSJ, Souza CP, Tenório N, Damaso. Efeitos da dieta hiperlipídica e do treinamento de natação sobre o metabolismo de recuperação ao exercício em ratos. *Rev Bras Educ Fis Esp São Paulo* 2004;18:191-200.
75. Fagundes DJ, Taha MO. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. *Acta Cirurg Bras* 2004;19:59-62.
76. Matthews DE, Farewell V. *Using and understanding medical statistics*. 1ª ed. Basal Karger; 1996:246.

77. Lyons AS, Petrucelli RJ. *Medicine: an illustrated history*. 1^a ed. New York: Harry N. Abrams Inc; 1987.
78. Rutkow I. *Surgery: an illustrated history*. In: Schmidt-Nielsen, K. *Scaling: Why is animal size so important?* 2^a ed. Cambridge: University Press; 1984. p. 90-98.
79. Schaefer WH, Lawrence JW, Loughlin AF, Stoffregen DA, Mixson LA, Dean DC, et al. Evaluation of ubiquinone concentration and mitochondrial function relative to cerivastatin-induced skeletal myopathy in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2004;194:10– 23.
80. Satoh K, Keimatsu N, Kanda M, Kasai T, Takaguri A, Sun F, Ichihara K. HMG-CoA reductase inhibitors do not improve glucose intolerance in spontaneously diabetic goto–kakizaki rats. *Biol Pharm Bull* 2005;28:2092-95.
81. Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz A. Differential effect of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme a reductase inhibitors on plasma paraoxonase 1 activity in the rat. *Pol J Pharmacol* 2002;54:661-671.
82. Arduini A, Peschechera A, Giannessi F, Carminati P. Improvement of statin-associated myotoxicity by L-carnitine. *J Thromb Haemost* 2004;2:2270–1.
83. Willis RA, Folkers K, Tucker JL, Chun-queye, Xia LJ, Tamagawa H. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in rats. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990;87:8928-30.
84. Sedgwick CJ, Pokras MA, Kaufman G. Metabolic scaling: Using estimated energy costs to extrapolate drug doses between different species and different individuals of diverse body sizes. *American association of zoo veterinarians annual conference* 1990;338.

85. Kirkwood JK. Influence of body size in animals on health and disease. *The veterinary record*, London. 1983;113:287-290.
86. Bull World Health Org. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. 1970;43:891-915.
87. Jacotot B, Banga JD, Waite R, Peters TK. Long-term efficacy with fluvastatina as monotherapy and combined with fluvastatina as monotherapy and combined with cholestyramine (a 156-week multicenter study). *Am J Cardiol* 1995;13:76:41A-6A.
88. Vaughan CJ, Gotto AM. Update on statins 2003. *Circulation*. 2004;110:886-92.
89. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1226-32.
90. Goldberg AP. Cardiovascular fitness, body composition and lipoprotein lipid metabolism in older men. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2000;55:342-349.
91. Williams PT. Health effects resulting from exercise versus those from body fat loss. *Med Sci Sports Exer* 2001;33:611-621.
92. Donovan G, Owen A, Bird SR, Kearney EM, Nevill A.M, Jones DW et al. Changes Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate or high intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol* 2005;98:1619–25.

93. Kokkinos P. F, Fernhall B. Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels. *Spots Med* 1999; 28: 307-14.
94. Paternit JJr. New drugs for inhibiting cholesterol synthesis: experimental studies with fluvastatina. *Can J Cardiol* 1992; (Supl 8): 21A-2A.
95. Moritomo Y, Hirano T, Ebara T, Kurokawa M, Naito H, Furukawa S, et al. Fluvastatin, a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, suppresses very low-density lipoprotein secretion in puromycin aminonucleoside-nephrotic rats. *Nephron* 1994;67:218-25.
96. Shiomi M, Shiraishi M, Yata T, Ito T. Effect of fluvastatina sodium on secretion of very low density lipoprotein and serum cholesterol levels: in vivo study using low density lipoprotein receptor deficient Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arzneimittel Forschung* 1994 Oct; 44: 1154-6.
97. Motti C, Gnasso A, Cortese C. Statins: similarities and differences in the pharmacological, clinical and laboratory aspects. *Ann Ital Med Int* 2000;15:96-102.
98. Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994;26:3D-11D.
99. van de Poll SW, Delsing DJ, Jukema JW, Princen HM, Havekes LM, Puppels GJ, et al. Raman spectroscopic investigation of atorvastatin, amlodipine, on atherosclerotic plaque development in ApoE3 Leiden transgenic mice. *Atherosclerosis* 2000;164:65-71.
100. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effects of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on

- progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
101. Sasaki JE, Santos MG. O papel do exercício físico aeróbio sobre a função endotelial e sobre os fatores de risco cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87:E227-E233.
 102. Prado ES, Dantas EHM. Efeitos dos exercícios físicos aeróbios e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e lipoproteína (a). *Arq Bras Cardiol* 2002;79:429-33.
 103. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic Exercise and HDL2-C: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2006;184:207-15.
 104. American College of Sports Medicine. ACSM stand position on the appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:2145-56.
 105. Sunami Y, Motoyama M, Kinoshita F, Mizooka Y, Sueta K, Matsunaga A, et al. Effects of low-intensity aerobic training on the high-density lipoprotein cholesterol concentration in healthy elderly subjects. *Metabolism* 1999;48:984-8.
 106. Grandjean PW, Crouse SF, Rohack JJ. Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise. *J Appl Physiol* 2000; 89: 472-80
 107. Haskell WL. The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 1984;12: 205-244.

108. Gordon DJ, Witztum JL, Hunninghake D, Gates S, Glueck CJ. Habitual physical activity and high-density lipoprotein cholesterol in men with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 1983;67:512-520.
109. Herbert PN, Bernier DN, Cullinane EM, Edelstein L, Kantor MA, Thompson PD. High-Density Lipoprotein metabolism in runners and sedentary men. *The Journal of the American Medical Association* 1984;252:1034-1037.
110. Campaigne BN, Fontaine RN, Park MS, Rymaszewski ZJ. Reverse cholesterol transport with acute exercise. *Med Sci Sports Exercise* 1993;25:12:1346-51.
111. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med*. 2002; 71: 58-62.
112. Jaeschke H, Gores GJ, Cedebaum AI. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological Sciences*. 2002; 65:166-176.
113. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003; 349: 474-485.
114. Wernig A, Irintchev A, Salvini TF. Running-induced damage in soleus of mice. In: *The motor unit*. 2^a ed. Munich: Vienna Baltimore - Urban & Schwarzenberg; 1990. p.83-8.
115. Córdova A, Navas FJ. Los radicales libres y el daño muscular producido por el ejercicio: Papel de los antioxidantes. *Arch Med Deporte* 2000;76:169-75.
116. Plosker GL, Wagstaff AJ. Fluvastatin: a review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs* 1996;51:433-59.
117. Owczarek J, Jasinska M, Orszulak-Michalak. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. *Pharmacological reports* 2005;57:23-34.

118. Christopher-Stine L. Statin myopathy: na update. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:647-653.
119. Jamal SM, Eisenberg MD, Christopoulos S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *A Heart J* 2004;147: 956-65.
120. England JDF, Viles A, Walsh JC, Stewart PM. Muscle side effects associated with simvastatin therapy. *M Journal Aust* 1990;153:562-63.
121. Nakahara, K., Kuriyama, M., Sonoda, Y., Yoshidome, H., Nakagawa, H., Fujiyama, J., Higuchi, I., Osame, M., 1998. Myopathy induced by HMGCoA reductase inhibitors in rabbits: a pathological, electrophysiological, and biochemical study. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 152, 99–106.
122. Knapp AC, Huang J, Starling G. Inhibition of HMGCoA reductase sensitize human smooth muscle cells to FAZ-ligand and cytokineinduced cell death. *Atherosclerosis* 2000;152:217-27.
123. American College of Sports Medicine. ACMS`s Guidelines for exercise testing and prescription. 6^a ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 2000.
124. DiPiro JT, Spruill WJ, Blouin RA, Prue DiPiromer JM. Concepts in clinica DiPirol pharmacokinetics. 3^a ed. Bethesa (MD): American Societu of Health Systems Pharmacistis; 2002.
125. Brouns F, Saris WHM, Rehrer NJ. Abdominal complaints and gastrointestinal function during long-lasting exercise. *Int J Sports Med* 1987;8:175-89.
126. van Baak MA. Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *Clin P Pharmacokinet* 1990;19:32-43.

127. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:357-64.
128. Waclawik, A.J., Lindal, S., Engel, A.G., 1993. Experimental lovastatin myopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 52, 542– 549.
129. Chan J., Hui R.L., Levin E., 2005. Differential association between statin exposure and elevated levels of creatine kinase. *The Annals of Pharmacotherapy.* 39, 1611-1616
130. McCully KK, Faulkner JA. Characteristics of lengthening contractions associated with injury to skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol* 1986;61:293-9.
131. Lieber RL, Friden J. Selective damage of fast glycolytic muscle fibres with eccentric contraction of the rabbit tibialis anterior. *Acta Physiol Scand* 1988;133:587-8.
132. Kiortsis DN, Filippatos TD, Mikhailidis DP, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Statin-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. *Atherosclerosis* 2006;188:221-5.
133. Chong PH, Boskovich A, Stevkovic N, Bartt RE. Statin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24:1194-203.
134. Bergman M, Salman H, Djaldetti M, Alexandrova S, Punskey I, Bessler H. Ultrastructure of mouse striated muscle fibers following pravastatin administration. *J Musc Res Cell. Motility* 2003;24:417-420.