

CAIO EDUARDO NOVAES PINTO

Estudo retrospectivo da associação das estatinas sobre a capacidade cardiorrespiratória e adaptação do exercício físico: banco de dados da unidade de reabilitação cardiovascular e fisiologia do exercício do Instituto do Coração (InCor)

SÃO PAULO

2023

CAIO EDUARDO NOVAES PINTO

**Estudo retrospectivo da associação das estatinas sobre a capacidade
cardiorrespiratória e adaptação do exercício físico: banco de dados da unidade
de reabilitação cardiovascular e fisiologia do exercício do Instituto do Coração
(InCor)**

VERSÃO ORIGINAL

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências Médicas.

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Distúrbios Genéticos de
Desenvolvimento e Metabolismo

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Rodrigues dos Santos

SÃO PAULO

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pinto, Caio Eduardo Novaes

Estudo retrospectivo da associação das estatinas sobre a capacidade cardiorrespiratória e adaptação do exercício físico : banco de dados da unidade de reabilitação cardiovascular e fisiologia do exercício do Instituto do Coração (InCor) / Caio Eduardo Novaes Pinto. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Distúrbios Genéticos de Desenvolvimento e Metabolismo.

Orientador: Marcelo Rodrigues dos Santos.

Descritores: 1.Estatinas 2.Exercício físico
3.Capacidade cardiorrespiratória 4.Insuficiência cardíaca 5.Reabilitação cardíaca

USP/FM/DBD-122/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: PINTO, Caio Eduardo Novaes

Título: Estudo retrospectivo da associação das estatinas sobre a capacidade cardiorrespiratória e adaptação do exercício físico: banco de dados da unidade de reabilitação cardiovascular e fisiologia do exercício do Instituto do Coração (InCor)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, por proporcionar que todo esse projeto pudesse ser realizado. Agradeço a minha família por todo carinho e dedicação de sempre. Agradeço ao meu orientador Dr. Marcelo Rodrigues dos Santos por me guiar no caminho da ciência, sempre com muita paciência e didática. Agradeço a todos do setor de Reabilitação Cardiovascular pelos ensinamentos, em especial ao Prof. Me. Eduardo Rondon por auxiliar na extração dos dados de teste cardiopulmonar da unidade. A Unidade de Informações Médicas do Incor por disponibilizar os dados clínicos dos pacientes. Os estatísticos Caio Rizzo e Matheus Oliveira por tamanho auxílio no desenvolvimento desse projeto na parte estatística.

RESUMO

Pinto CEN. Estudo retrospectivo da associação das estatinas sobre a capacidade cardiorrespiratória e adaptação do exercício físico: banco de dados da unidade de reabilitação cardiovascular e fisiologia do exercício do Instituto do Coração (InCor) [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

A doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de mortalidade em todo o mundo, sendo a doença dislipidêmica um dos fatores mais comuns para o desenvolvimento da DCV. As estatinas são a primeira linha de tratamento na redução do risco de DCV aterosclerótica. Apesar do bom resultado terapêutico com o uso da estatina, efeitos adversos podem ocorrer no músculo esquelético, com comprometimento da tolerância ao exercício em alguns pacientes e redução da capacidade cardiorrespiratória. Alguns ensaios clínicos randomizados mostram que o uso da estatina prejudica a função mitocondrial e reduz a adaptação do treinamento físico com baixa resposta do consumo pico de oxigênio (VO_2 pico). Porém, ainda não se conhece se o uso da estatina em diversas populações, incluindo a insuficiência cardíaca (IC), pode atenuar a resposta do VO_2 pico em pessoas fisicamente ativas. Nosso estudo analisou testes cardiopulmonares máximos ao esforço em esteira ergométrica em participantes homens e mulheres, maiores de 18 anos, em uso de estatinas e outras medicações, fisicamente ativos e fisicamente inativos, com função cardíaca normal ou disfunção cardíaca. Foram analisados 33.804 testes cardiopulmonares dos quais, 28.295 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Foram incluídos na análise final 4.941 participantes sem disfunção cardíaca (76% homens, idade média de 42 ± 13 anos; e 24% mulheres, idade média de 41 ± 13 anos) e 567 com IC (75% homens, idade média de 52 ± 12 anos; e 25% mulheres, idade média de 52 ± 13 anos). Nos participantes sem disfunção cardíaca, o modelo de regressão linear multivariado mostrou que a estatina foi associada com uma redução significativa do VO_2 pico ($-4,164$ [$-4,829$, $-3,499$] mL/kg/min, $p < 0,01$) após ajuste para idade, sexo, uso de betabloqueadores, antiarrítmicos, presença de diabetes e nível semanal de atividade física. Observamos que esta redução do VO_2 pico foi atenuada naqueles participantes com maior volume semanal de atividade física (150 a 300 minutos/semana: $3,175$ [$2,681$; $3,669$] mL/kg/min; 301 a 600 minutos/semana: $4,516$ [$3,736$; $5,297$] mL/kg/min; e >600 minutos/semana: $6,899$ [$5,433$; $8,365$] mL/kg/min, todos $p < 0,01$). Nos

pacientes com IC, o modelo de regressão linear multivariado mostrou que a estatina não foi associada a uma redução do VO₂ pico (0,211 [-0,972, 1,394] mL/kg/min, p=NS) após ajuste para idade, sexo, uso de betabloqueadores, antiarrítmicos e glicosídeos cardíacos, níveis de atividade física, hipertensão e diabetes. Nos pacientes com IC, observamos que maiores níveis de atividade física foram associados ao aumento significativo do VO₂ pico (201 a 300 minutos/semana: 4,608 [1,372; 7,843] mL/kg/min, p<0,05; e >300 minutos/semana: 7,027 [3,694; 10,361] mL/kg/min, p<0,01). O uso da estatina foi associado com um menor VO₂ pico na população sem disfunção cardíaca, mas não entre os pacientes com IC. Nosso estudo sugere que o uso de estatinas em indivíduos com função cardíaca normal, este efeito adverso pode ser atenuado com volume de exercício físico adequado (acima de 150 minutos/semana para indivíduos sem disfunção cardíaca).

Palavras-chave: Estatina. Exercício físico. Capacidade cardiorrespiratória. Insuficiência cardíaca. Reabilitação cardíaca.

ABSTRACT

Pinto CEN. Retrospective study of the association of statins on cardiorespiratory fitness and exercise training adaptation: cardiovascular rehabilitation and exercise physiology at Heart Institute (InCor) [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality worldwide, and dyslipidemic disease is one of the most common factors in the development of CVD. Statins are the first line of treatment in reducing the risk of atherosclerotic CVD. Despite the good therapeutic outcome with statin use, adverse effects may occur in the skeletal muscle, with impaired exercise tolerance in some patients and reduced cardiorespiratory capacity. Randomized clinical trials show that statin use impairs mitochondrial function and reduces exercise training adaptation with low peak oxygen uptake response (VO_2 peak). However, it is not known whether statin use in various populations, including heart failure (HF), can attenuate the VO_2 peak response in physically active people. Our study analyzed maximal cardiopulmonary exercise tests on a treadmill in male and female participants, older than 18 years, taking statins and other medications, physically active and physically inactive, with normal cardiac function or left ventricular dysfunction. A total of 33,804 cardiopulmonary tests were analyzed, of which 28,295 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Included in the final analysis were 4,941 participants without cardiac dysfunction (76% men, mean age 42 ± 13 years; and 24% women, mean age 41 ± 13 years) and 567 with HF (75% men, mean age 52 ± 12 years; and 25% women, mean age 52 ± 13 years). In participants without cardiac dysfunction, the multivariate linear regression model showed that statin was associated with a significant reduction in peak VO_2 (-4.164 [-4.829 , -3.499] mL/kg/min, $p<0.01$) after adjustment for age, sex, use of beta-blockers, antiarrhythmics, presence of diabetes, and weekly level of physical activity. We observed that this reduction in peak VO_2 was attenuated in those participants with higher weekly volume of physical activity (150 to 300 minutes/week: 3.175 [2.681 ; 3.669] mL/kg/min; 301 to 600 minutes/week: 4.516 [3.736 ; 5.297] mL/kg/min; and >600 minutes/week: 6.899 [5.433 ; 8.365] mL/kg/min, all $p<0.01$). In patients with HF, the multivariate linear regression model showed that statin was not associated with a reduction in peak VO_2 (0.211 [-0.972 , 1.394] mL/kg/min, $p=NS$) after adjustment for age, sex, use of beta-blockers, antiarrhythmics and cardiac glycosides, physical activity levels, hypertension, and diabetes. In patients with HF, we observed that

higher levels of physical activity were associated with significantly increased peak VO_2 (201 to 300 minutes/week: 4.608 [1.372; 7.843] mL/kg/min, $p < 0.05$; and > 300 minutes/week: 7.027 [3.694; 10.361] mL/kg/min, $p < 0.01$). Statin use was associated with lower peak VO_2 in the population without cardiac dysfunction, but not among patients with HF. Our study suggests that the use of statins in individuals with normal cardiac function, this adverse effect can be attenuated with adequate exercise volume (above 150 minutes/week for individuals without cardiac dysfunction).

KEY WORDS: Statin. Physical exercise. Cardiorespiratory capacity. Heart failure. Cardiac rehabilitation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ação das estatinas sobre a via do mevalonato e interferência nas estatinas.	21
Figura 2 - Integração do sistemas fisiológicos no consumo de oxigênio.	22
Figura 3 - Etiologias da IC.	25
Figura 4 - Histograma para idade indicando a distribuição da amostra sem disfunção cardíaca.....	32
Figura 5 - Histograma da idade por sexo indicando a distribuição da amostra sem disfunção cardíaca.....	32
Figura 6 - Histograma do VO ₂ pico indicando a distribuição da amostra sem disfunção cardíaca.....	33
Figura 7 - Histograma do VO ₂ pico entre os sexos indicando a distribuição da amostra sem disfunção cardíaca.....	33
Figura 8 - Dispersão do VO ₂ pico em função da idade da amostra sem disfunção cardíaca.....	34
Figura 9 - Dispersão do VO ₂ pico em função da idade, segundo sexo sem disfunção cardíaca.....	34
Figura 10 - Comparação entre os grupos com e sem o uso de estatinas, fisicamente ativos e fisicamente inativos sem disfunção cardíaca.	39
Figura 11 - Comparação entre os sexos com e sem o uso de estatinas, fisicamente ativos e sedentários sem disfunção cardíaca.	39
Figura 12 - para idade indicando a distribuição da amostra com IC.	40
Figura 13 - Histograma da idade por sexo indicando a distribuição da amostra com IC.	40
Figura 14 - Histograma do VO ₂ pico indicando a distribuição da amostra com IC.	41
Figura 15 - Histograma do VO ₂ pico entre os sexos indicando a distribuição da amostra com IC.	41
Figura 16 - Dispersão do VO ₂ pico em função da idade da amostra com IC.	42
Figura 17 - Dispersão do VO ₂ pico em função da idade, segundo sexo com IC.	42
Figura 18 - Comparação entre os grupos com e sem o uso de estatinas, fisicamente ativos e fisicamente inativos com IC.....	46
Figura 19 - Comparação entre os sexos com e sem o uso de estatinas, fisicamente ativos e fisicamente inativos nos pacientes com IC.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características físicas e químicas das lipoproteínas.....	15
Tabela 2 - Doenças genéticas de metabolismo lipoproteico.	16
Tabela 3 - Valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico de adultos.	17
Tabela 4 - Características das estatinas.	20
Tabela 5 - Classificação das classes funcionais da New York Heart Association.	26
Tabela 6 - Características físicas e clínicas dos participantes sem disfunção cardíaca....	35
Tabela 7 - Variáveis categóricas dos participantes sem disfunção cardíaca.....	36
Tabela 8 - Modelo de regressão linear multivariado da amostra sem disfunção cardíaca.	37
Tabela 9 - Características físicas e clínicas dos participantes com IC.	43
Tabela 10 - Variáveis categoricas dos participantes com IC.	44
Tabela 11 - Modelo de regressão linear multivariado da amostra com IC.	45

LISTA DE SIGLAS

ATP	Adenosina trifosfato
CAT	Ciclo do ácido tricarboxílico
CO₂	Gás carbônico
CoQ10	Coenzima Q10
CTE	Cadeia transportadora de elétrons
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
ERO	Espécies reativas de oxigênio
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HMG-CoA	3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima a
HMGr	3-Hidróxi-3-Metilglutaril-Coenzima A redutase
IC	Insuficiência cardíaca
IDL	Lipoproteínas de densidade intermediária
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPL	Lípase lipoproteica
QR	Quociente respiratório
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa
Vo₂ pico	Consumo pico de oxigênio

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Doença cardiovascular e o papel do perfil lipídico	14
1.2	Tratamento com estatinas e seus mecanismos de ação	18
1.3	Efeitos das estatinas sobre o músculo esquelético.....	20
1.4	Consumo pico de oxigênio (VO ₂ pico) e sua relação com as estatinas ..	22
1.5	Insuficiência cardíaca (IC): fisiopatologia e tratamento com estatinas...	24
1.6	Racional do estudo e objetivos gerais e específicos	27
2	MÉTODOS	28
2.1	Desenho experimental	28
2.2	Teste cardiopulmonar ao esforço e coleta de informações sobre atividade física e medicações em uso	28
2.3	Informações clínicas (biomarcadores sanguíneos e função cardíaca) .	29
2.4	Mineração e análise exploratória dos dados	30
3	RESULTADOS	32
3.1	SEÇÃO 1 (PARTICIPANTES SEM DISFUNÇÃO CARDÍACA).....	32
3.2	SEÇÃO 2 (PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA - IC)	40
4	DISCUSSÃO	48
4.1	Participantes sem disfunção cardíaca	48
4.2	Pacientes com insuficiência cardíaca	51
4.3	Limitações.....	52

4.4	Perspectivas futuras	52
5	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS.....	54
	APÊNDICES.....	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença cardiovascular e o papel do perfil lipídico

A doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de mortalidade no mundo (1), sendo a aterosclerose um dos principais fatores de risco para o seu desenvolvimento, caracterizada principalmente pelo quadro de dislipidemia. O quadro de aterosclerose caracteriza-se pelo acúmulo de gordura nas artérias e, quando esse processo ocorre nas artérias coronárias, aumenta-se o risco de síndromes como o infarto agudo do miocárdio assim como a angina estável ou instável. Podemos destacar também que aumenta o risco de acidente vascular cerebral, a formação de aneurismas, assim como úlcera e gangrena em artérias (2–4).

A dislipidemia é, de forma geral, caracterizada por baixos ou elevados níveis de lipoproteínas gerando um quadro de hipolipidemia ou hiperlipidemia, respectivamente (5). As lipoproteínas plasmáticas são partículas globulares constituídas de proteínas denominadas apolipoproteínas e lipídeos (triglicérides, colesterol e fosfolípidos). As apolipoproteínas possuem diversas funções no organismo, como reconhecimento por receptores específicos e a ativação de enzimas (6).

A formação das lipoproteínas inicia-se pelos lipídeos ingeridos pela dieta, que chegam ao intestino e são exportados para o organismo através de quilomícrons para sua utilização como fonte de energia (7). Os quilomícrons sofrem ação da enzima lipase lipoproteica (LPL) e após serem metabolizados, fornecem glicerol e ácidos graxos para produção de energia muscular ou armazenamento no tecido adiposo, e são captados pelo fígado onde são reciclados e formam lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) (8).

As partículas de VLDL também sofrem ação da LPL dando origem a partículas menores, como as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL). Algumas partículas de IDL são metabolizadas no fígado enquanto outras dão origem às partículas de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (2). A LDL é o principal transportador de colesterol no plasma (9), sendo o colesterol essencial na constituição das membranas celulares, bem como na utilização de síntese de hormônios e ácido biliar (10).

O excesso de LDL está associado ao processo de aterosclerose, tendo como etapa inicial sua oxidação e captação por macrófagos, tornando-se células espumosas que aderem a parede arterial formando placas ateroscleróticas. Depois de estabelecida, a placa evolui progressivamente associada à disfunção endotelial, com acúmulo de lipídeos e diversas complicações. Devido a lenta progressão da placa aterosclerótica, o paciente pode se manter assintomático por décadas gerando diversas complicações clínicas, incluindo a dissecação aórtica torácica, isquemia mesentérica aguda, angina estável, angina abdominal e claudicação intermitente (3).

Por outro lado, as lipoproteínas de alta densidade (HDL) tem a função de ateroproteção, já que fazem o transporte reverso do colesterol, retirando o excesso de colesterol da periferia e levando para sua metabolização e excreção no fígado (11,12). Podemos destacar também a lipoproteína (a) [Lp(a)], que é similar a LDL no conteúdo proteico e lipídico, sendo encontrada em níveis elevados em pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) e um dos mecanismos associados ao risco independente de doenças cardiovasculares (13). Na **Tabela 1**, são apresentadas as características das lipoproteínas.

Tabela 1 - Características físicas e químicas das lipoproteínas.

	Dens. (g/mL)	Diâm. (nm)	TGs (%)	FLs (%)	COL (%)	Apo Principal
Quilom.	<0.95	80-100	90-95	2-6	1	apoB-48
VLDL	0.95-1.006	30-80	50-65	12-16	4-7	apoB-100
IDL	1.006-1.019	25-30	25-40	16-24	7-11	apoB-100
LDL	1.019-1.063	20-25	4-6	22-26	6-15	apoB-100
HDL	1.063-1.210	8-13	7	55	5	apoA-I
Lp(a)	1.006-1.125	25-30	45-142	17-24	6-9	apo(a)

Fonte: adaptado de MACH, Francois et al. 2020 (14).

Legenda: Quilom.- Quilomícrons; VLDL - lipoproteína de muita baixa densidade; IDL - lipoproteína de intermediária densidade; LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL - lipoproteína de alta densidade ; Lp(a) - lipoproteína (a); Dens. – densidade; Diâm. - diâmetro; TGs - triglicérides; FLs - Fosfolípidos; COL – colesterol; Apo - apolipoproteína.

Podemos classificar as alterações no perfil lipídico de acordo com sua etiologia em primárias ou secundárias: as dislipidemias primárias possuem

origem genética podendo ser identificadas mutações genéticas através do sequenciamento do DNA (5,14). A **Tabela 2** apresenta uma relação de doenças genéticas, assim como sua prevalência, os genes afetados e alterações que ocorrem nas lipoproteínas. Por outro lado, as dislipidemias secundárias são ocasionadas por condições relacionadas com o estilo de vida como sedentarismo, etilismo, tabagismo, ingesta excessiva de gorduras trans; condições mórbidas como diabetes mellitus tipo II, insuficiência renal crônica, anorexia, obesidade, hipotireoidismo, hepatopatia crônica, bulimia, síndrome de cushing; assim como a utilização de medicamentos como betabloqueadores, esteroides androgênicos anabolizantes, diuréticos, corticosteróides, anticoncepcionais entre outros (5).

Tabela 2 - Doenças genéticas de metabolismo lipoproteico.

Doença	Prevalência	Gene(s)	Efeito nas lipoproteínas
HFHE	1 em 200-250	LDLR APO B PCSK9	↑ LDL-c
HFHO	1 em 160.000-320.000	LDLR APO B PCSK9	↑↑ LDL-c
HFC	1 em 100/200	USF1 + genes modificados	↑ LDL-c ↑ VLDL ↑ ApoB
Disbetalip.familiar	1 em 5.000	APO E	↑↑ IDL e quilomícrons
Síndrome do quilomícron familiar	2 em 10 ⁶	LPL APO C2 ApoAV, GPIHBP1 LMF1	↑↑ quilomícrons e VLDL
Doença de Tangier	1 em 10 ⁶	ABCA1	↓↓ HDL
Deficiência familiar de LCAT	1 em 10 ⁶	LCAT	↓ HDL

Fonte: adaptado de MACH, Francois et al. 2020 (14).

Legenda: HFHE = Hipercolesterolemia familiar heterozigota; HFHO = Hipercolesterolemia familiar homozigota; HFC = Hiperlipidemia familiar combinada; Disbetalip. – Disbetalipoproteinemia; LCAT = lecitina colesterol aciltransferase; VLDL - lipoproteína de muita baixa densidade; IDL - lipoproteína de intermediária densidade; LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL - lipoproteína de alta densidade.

Podemos também utilizar as classificações laboratoriais de acordo com as alterações lipídicas. Abaixo, temos a classificação da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose (5):

- Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c (≥ 160 mg/dL).
- Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicérides (triglicérides ≥ 150 mg/dL ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum).
- Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c (≥ 160 mg/dL) e dos triglicérides (triglicérides ≥ 150 mg/dL ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum). Se triglicérides ≥ 400 mg/dL, o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c ≥ 190 mg/dL.
- HDL baixo: redução do HDL-c (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de triglicérides.

De acordo com a categoria de risco individual, os valores de referência de LDL-c e Não-HDL variam, devendo ser estimado através da associação com cada um dos fatores de risco (5). Recomenda-se a utilização dos algoritmos do Estudo de Framingham (15) ou Escore de Risco Global (ERG) que estima o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em 10 anos, conforme orientado pelo Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (5). Os valores de referência do perfil lipídico para adultos com mais de 20 anos são apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico de adultos.

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
Categoria de risco			
	< 130	< 130	Baixo
LDL-c	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto

	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
Não HDL	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Fonte: adaptado de FALUDI, André Arpad et al. 2017 (5).

O perfil lipídico alterado pode ser modificado por meio de estratégias não farmacológicas, como a adoção de um estilo de vida saudável, que inclui a prática regular de atividade física de intensidade moderada por pelo menos 150 a 300 minutos por semana e/ou 75 a 150 minutos por semana de atividade física de intensidade vigorosa, mudanças nos hábitos alimentares, redução do peso corporal e cessação do tabagismo. Em casos em que os fatores de risco justifiquem o uso de medicamentos, o tratamento farmacológico pode ser considerado (16).

1.2 Tratamento com estatinas e seus mecanismos de ação

A prescrição clínica de estatinas é um importante tratamento farmacológico para o controle da dislipidemia, colaborando na prevenção e tratamento da doença cardiovascular (1,2). As estatinas fazem parte de um dos maiores grupos de drogas prescritas mundialmente. Elas são efetivas em diminuir a LDL-c, triglicérides e um possível aumento da HDL-c. Portanto, as estatinas são consideradas como a primeira linha de terapia farmacológica na tentativa de reduzir o risco de DCV em pacientes com alterações do perfil lipídico. De fato, uma meta-análise (17) que incluiu 21 estudos com o uso de estatinas, mostrou reduções no risco relativo de infarto agudo do miocárdio (IAM) em 29% (95% IC, 22%-34%) e de acidente vascular cerebral em 14% (95% IC, 5%-22%). Porém, é importante destacarmos que quando o risco absoluto é calculado, estes resultados são menos expressivos, com redução de 1,3% (95% IC, 0,9%-1,7%) e 0,4% (95% IC, 0,2%-0,6%) para IAM e acidente vascular cerebral, respectivamente.

Outra meta-análise comparou os efeitos da terapia com estatina em eventos vasculares importantes, mortalidade por causa específica e incidência de câncer em diferentes idades, analisando dados de participantes de 22 estudos e dados resumidos de um estudo de terapia com estatina versus

controle, além de dados de participantes individuais de cinco ensaios de terapia com estatinas mais intensiva versus menos intensiva. Os resultados mostraram que a terapia com estatina ou um regime de estatina mais intensivo, produziu uma redução proporcional de 21% nos eventos vasculares maiores para cada 1,0 mmol/L de redução no colesterol LDL-c; e uma redução proporcional de 24% nos eventos coronários maiores para cada 1,0 mmol/L de redução no LDL-c. O estudo constatou que a terapia com estatina produz reduções significativas nos principais eventos vasculares, independentemente da idade, mas há menos evidência direta de benefício entre os pacientes com mais de 75 anos que ainda não apresentam evidências de doença vascular oclusiva (18).

Apesar do bom resultado terapêutico das estatinas e sua boa tolerância por parte dos pacientes, alguns efeitos adversos podem ocorrer ao longo do tratamento. Os principais efeitos adversos são a hepatotoxicidade e sintomas musculares, incluindo mialgia, miopatia, e rabdomiólise em situações mais raras (5). As estatinas são inibidores da 3-Hidróxi-3-Metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA), que atuam inibindo competitivamente a enzima HMG-CoA redutase (HMGr). Essa enzima é responsável por catalisar a síntese de mevalonato, sendo uma etapa da biossíntese hepática de colesterol (uma via que envolve mais de 27 reações bioquímicas). Estudos farmacocinéticos demonstram que o complexo enzimático das estatinas atua se ligando ao sítio ativo da HMGr, impedindo a síntese de mevalonato, diminuindo a síntese de colesterol (19).

O desenho estrutural das estatinas foi desenvolvido para diferentes funcionalidades de acordo com a composição particular das moléculas. As estatinas possuem dois componentes em sua estrutura química: o farmacóforo, que tem como função a inibição da HMGr de uma maneira competitiva, dose-dependente e reversível; e o sistema de anéis que é um complexo estrutural hidrofóbico, covalentemente ligado ao farmacóforo, e que possui diferentes componentes que conferem as diferenças na estrutura química das estatinas. As estatinas podem ser divididas em dois tipos: o tipo 1 que são naturais ou derivadas de fungos (hidrofílicas) ou tipo 2 sintéticas (lipofílicas). A diferença funcional entre as naturais e sintéticas ocorre na habilidade de interação com a HMGr e sua característica lipofílica. As estatinas tipo 2 tem maior interação com a HMGr pelas suas características estruturais (20). A **Tabela 4** apresenta

um resumo das características das estatinas. Diversos fatores podem afetar o metabolismo das estatinas como a dieta, o consumo de fibras, doenças concomitantes como doenças hepáticas e interações com outras drogas como antagonistas dos canais de cálcio e antibióticos.

Os primeiros trabalhos sobre a descoberta e caracterização das estatinas foram publicados em 1976, por Akira Endo, que iniciou o trabalho em 1972 onde isolou a molécula de uma cultura de *Penicillium citrinum*, a compactina, que acabou sendo descontinuada de estudos. Em setembro de 1987 a primeira estatina comercial foi aprovada pela Agência Regulatória Norte Americana (FDA), a lovastatina (21).

Tabela 4 - Características das estatinas.

Estatina	Biodisp.	Ligação proteica %	Metabólitos	Meia-vida(h)	Excr. urinária %	Excr. fecal %
Atorvastatina	12	80-90	Ativo	15-30	2	70
Fluvastatina	19-29	>99	Inativo	0.5-2.3	NR	90
Lovastatina	5	>95	Ativo	2.9	10	83
Pitavastatina	>60	99	Inativo	12	15	79
Pravastatina	18	55	Inativo	1.3-2.8	20	71
Rosuvastatina	20	88	Ativo	19	10	90
Sinvastatina	5	94-98	Ativo	2-3	13	58

Fonte: Adaptado de Adhyaru, B. B., & Jacobson, T. A. 2018 (22).

Legenda: Biodisp. – Biodisponibilidade; Excr. – Excreção.

1.3 Efeitos das estatinas sobre o músculo esquelético

No músculo esquelético, o tratamento com estatinas pode levar a uma disfunção mitocondrial caracterizada pela diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), diminuição da capacidade de fosforilação oxidativa, aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio (ERO) induzindo um alto estresse oxidativo, e uma redução da biogênese mitocondrial através da diminuição do seu regulador de biogênese, o coativador-1 α do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α) (23–27).

A interferência das estatinas na atividade mitocondrial pode ocorrer diretamente na cadeia transportadora de elétrons (CTE) assim como na depleção de metabólitos da via do mevalonato como a Coenzima Q10 (CoQ10). Devido à sua estrutura química, a CoQ10 possui alta atividade

antioxidante e é um constituinte da CTE. As estatinas podem levar também a uma desregulação do metabolismo de cálcio intracelular e indução apoptótica. A CTE possui 4 complexos (I, II, III e IV) e sintetiza ATP através da força próton motriz produzida pelo gradiente eletroquímico através do espaço intermembrana mitocondrial. Esse gradiente eletroquímico é mantido pela translocação de prótons da matriz mitocondrial do espaço intermembrana mediado pelos complexos I, III e IV. Durante o processo de ressíntese de ATP no CTE ocorre a produção de ERO fisiologicamente. A produção de ERO produz diversas sinalizações bioquímicas e regulação da biogênese mitocondrial. Porém, uma desregulação na produção de ERO ou uma capacidade antioxidante diminuída podem levar a um desequilíbrio celular (28).

A **Figura 1**, ilustra os efeitos das estatinas na função mitocondrial: (i) redução do potencial de membrana mitocondrial; (ii) redução da expressão da CoQ10; (iii) aumento do nível de ERO e indução de apoptose intrínseca; (iv) desregulação do metabolismo do Ca^{2+} ; (v) depleção mitocondrial; (vi) diminuição da expressão da proteína desacopladora 3 (UCP3) e redução da eficiência da β -oxidação; (vii) inibição direta na cadeia respiratória.

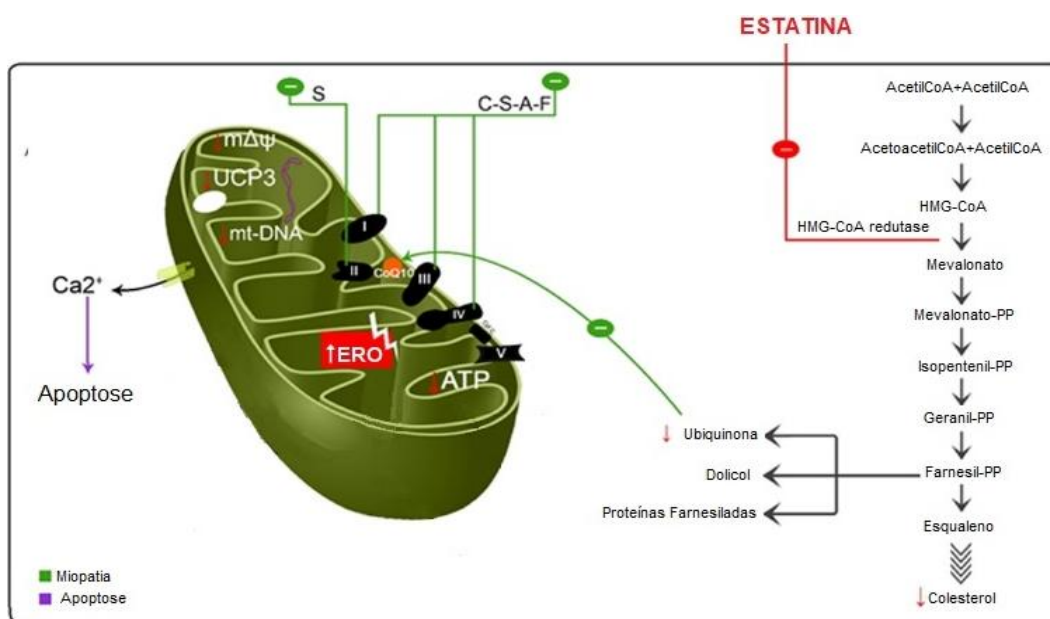


Figura 1 - Ação das estatinas sobre a via do mevalonato e interferência nas estatinas. Adaptado de MOLLAZADEH, Hamid et al., 2021 (28).

Legenda: Ca^{2+} - Cálcio; A, atorvastatina; C, cerivastatina; F, fluvastatina; S, sinvastatina; HMG-CoA, β -hidroxi β -metilglutaril- coenzima A; mtDNA, DNA mitocondrial; PP, pirofosfato;. UCP3 - proteína de desacoplamento 3; CoQ10 - coenzima Q10; ERO - espécies reativas de oxigênio; $m\Delta\psi$ - potencial de membrana mitocondrial.

Essa resposta mitocondrial parece ser diferente em relação ao tipo de estatina (29). Por exemplo, alguns estudos mostram que as estatinas com características lipofílicas (como a sinvastatina) estão mais associadas à disfunção mitocondrial quando comparadas às estatinas com características hidrofílicas (como a pravastatina) (30,31). Portanto, essas alterações no maquinário energético da musculatura esquelética induzidas pelo uso de estatinas, poderiam comprometer a tolerância ao exercício em alguns pacientes, com redução da capacidade cardiorrespiratória avaliada pelo consumo pico de oxigênio (VO_2 pico).

1.4 Consumo pico de oxigênio (VO_2 pico) e sua relação com as estatinas

O VO_2 pico é um indicador fisiológico que corresponde a integração do sistema cardiovascular, pulmonar, muscular e celular. O VO_2 consiste em captar, transportar e utilizar o oxigênio, comumente expresso pelo consumo pico de oxigênio em valores absolutos (mL/min ou L/min) e relativos (mL/kg/min) (32,33). A **figura 2** ilustra a integração do sistema respiratório, pulmonar, cardíaco e muscular e sua relação direta com o VO_2 .

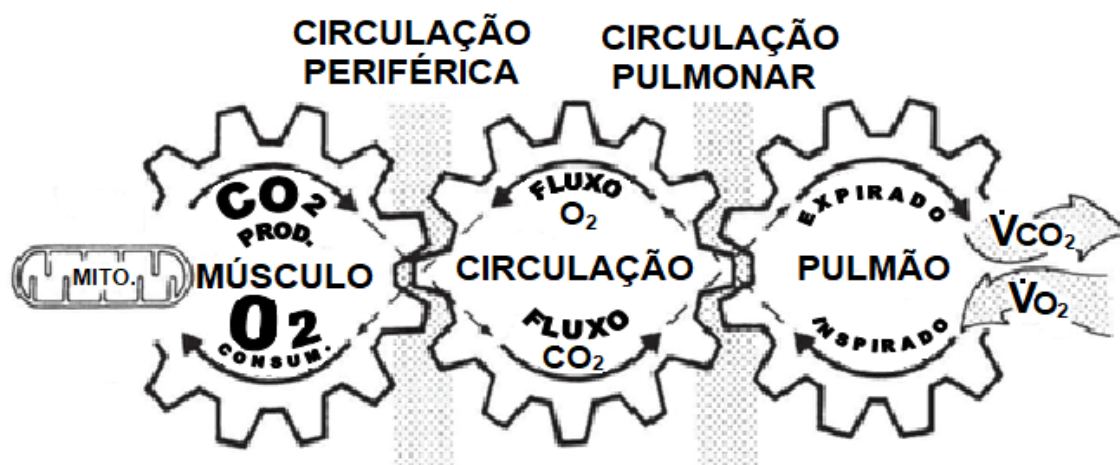


Figura 2 - Integração do sistemas fisiológicos no consumo de oxigênio. Adaptado de WASSERMAN, Karlman, 1997 (34).

Durante o exercício submáximo, a produção de ATP através do sistema aeróbio predomina. Para produzir a demanda de ATP, a CTE localizada dentro das mitocôndrias, necessita dos cofatores reduzidos na forma de nicotimidina adenina dinucleotídeo (NADH) e flavina adenina dinucleotídeo (FADH₂), adenosina difosfato (ADP), fosfato inorgânico (Pi) e oxigênio. O sistema

cardiorrespiratório fornece o oxigênio e elimina o gás carbônico produzido durante este processo; e durante o ciclo do ácido tricarbóxico (CAT) produz cofatores reduzidos, tendo como uma das principais enzimas que regulam o fluxo do CAT a citrato sintase, que é responsável por uma etapa limitante do fluxo do CAT, usada como um marcador da capacidade oxidativa (35,36). O aumento da produção de gás carbônico (CO_2) e do consumo de oxigênio durante o exercício físico, gera uma razão conhecida como quociente respiratório (QR ou RER), a qual é utilizada para determinar a predominância do substrato energético e uma importante variável para estabelecer se um teste cardiopulmonar pode ser considerado máximo do ponto de vista metabólico (quando o QR é maior ou igual a 1,10) (37).

A capacidade cardiorrespiratória, estimada pelo VO_2 pico, é descrita na literatura como um importante marcador de saúde cardiovascular. Estudos demonstram que a redução do VO_2 pico está associado com o aumento do risco de mortalidade por DCV (38,39) e mortalidade por todas as causas (40,41). Nesse sentido, o exercício físico tem um papel fundamental na melhora do condicionamento físico, no aumento do VO_2 pico e na redução do risco de mortalidade (42). No entanto, como descrito anteriormente, o uso da estatina pode prejudicar a função mitocondrial muscular e comprometer as adaptações do exercício físico e influenciar negativamente na melhora do VO_2 pico.

Um estudo com modelo experimental demonstrou que o uso de atorvastatina diminui a função mitocondrial com consequente redução da distância percorrida em esteira quando comparado a pravastatina (31). Em 2013, Mikus e colaboradores demonstraram em pacientes com síndrome metabólica que o treinamento físico aeróbio de 12 semanas melhora de maneira significativa o VO_2 pico; entretanto, esse efeito de melhora do condicionamento físico fica atenuado quando a sinvastatina (40 mg/dia) é administrada concomitantemente nesses pacientes (43). O mesmo resultado foi observado em estudo posterior, no qual a sinvastatina atenuou a aptidão cardiorrespiratória associada ao exercício físico e levou a diminuição do conteúdo mitocondrial do músculo esquelético em adultos com diabetes tipo 2 (44). Importante destacar que esse prejuízo pode ocorrer com mais frequência entre os homens do que entre as mulheres (45).

Mesmo assim, uma recente revisão sistemática e meta-análise mostra que essa combinação (estatina + exercício) pode melhorar a sensibilidade à insulina, inflamação e capacidade física (46). Podemos destacar também que outros medicamentos podem influenciar no VO_2 pico, como bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, betabloqueadores, ivabradina, trimetazidina e metformina (47,48). Alguns estudos mostram que a combinação entre a estatina e o exercício físico não interfere negativamente no VO_2 pico (49). Em um estudo clínico randomizado duplo-cego com o uso de atorvastatina e placebo por 6 meses, ficou demonstrado que o VO_2 pico não foi diferente entre os grupos tratados (50). Outros estudos colaboram com esse resultado, mostrando que o uso de estatinas parece não afetar o VO_2 pico em pacientes com DAC sedentários (51) ou após um programa de reabilitação cardiovascular (52) em homens de meia idade (53) ou em idosos de ambos os sexos (54). Entretanto, todos os estudos citados apresentam um curto período de tratamento e uma pequena amostra de pacientes. Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), a presença da estatina parece também não influenciar negativamente sobre o VO_2 pico após um período de treinamento físico aeróbio. Em uma análise secundária do ensaio clínico HF-ACTION, que incluiu 1.353 pacientes em uso de estatinas, os pesquisadores não observaram evidência de uma interação de tratamento entre o uso de estatina e treinamento físico, bem como, não houve diferença de associação entre o tipo de estatina e a resposta sobre o VO_2 pico (55).

1.5 Insuficiência cardíaca (IC): fisiopatologia e tratamento com estatinas

A IC é uma doença definida como uma síndrome complexa com sintomas (fadiga, dispnéia) e/ou sinais (edema periférico, elevação da pressão jugular venosa) causados por anormalidades cardíacas, com elevação de peptídeos natriuréticos, podendo apresentar congestão pulmonar ou sistêmica. Essas alterações levam a modificações estruturais e/ou funcionais do coração que podem resultar em uma diminuição do débito cardíaco, devido a uma importante disfunção miocárdica, com redução significativa da função sistólica, diastólica ou ambas. De acordo com o débito cardíaco a IC pode ser dividida em três tipos: IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (menor ou

igual a 40%); fração de ejeção do ventrículo esquerdo moderadamente reduzida (entre 41% e 49%); e fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (acima de 50%). Pacientes com IC apresentam reduzida capacidade funcional com atenuado VO_2 pico. Este prejuízo funcional está relacionado com modificações de mecanismos centrais e periféricos, pelo menor débito cardíaco, diminuição da perfusão muscular, fadiga muscular, alteração da composição das fibras musculares, entre outras alterações que levam a uma fadiga crônica e diminuição da capacidade de realizar esforço físico. A IC possui diversas etiologias que podem variar regionalmente no mundo, tendo tratamentos específicos por terem mecanismos fisiopatológicos distintos (56–59). Um resumo das diferentes etiologias é apresentado na

Figura 3.

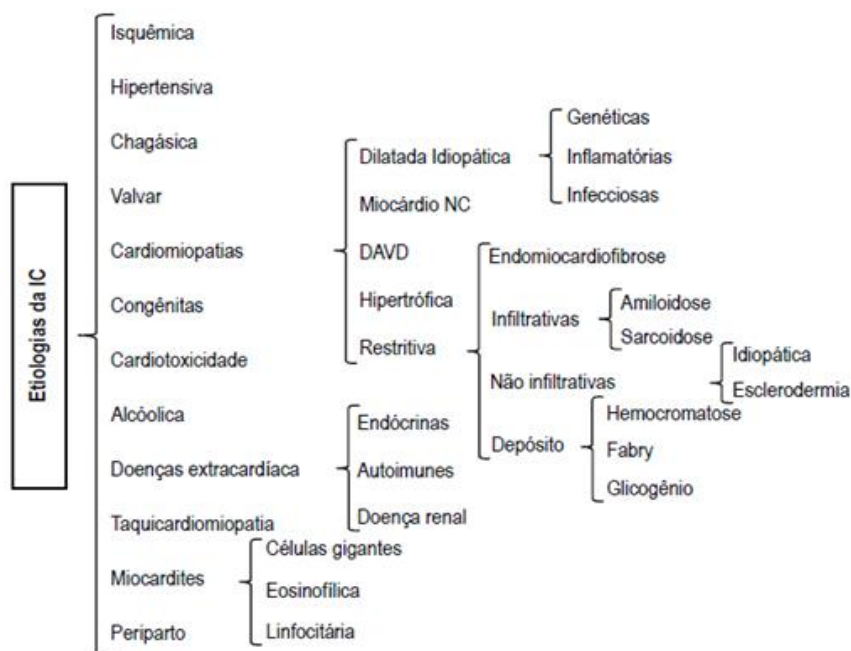


Figura 3 - Etiologias da IC.

Retirado de Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca 2018 (57).

A terapia medicamentosa na IC varia de acordo com os sinais/sintomas do paciente, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, avanço da doença, etiologia e a classe funcional (que é dividida em I, II, III e IV). A classe funcional do paciente é definida de acordo com a classificação da New York Heart Association baseada na severidade dos sintomas e limitações em atividade física (**Tabela 5**). Dentre os principais medicamentos utilizados no tratamento da IC, podemos destacar os betabloqueadores, inibidores da enzima

conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), antagonistas dos receptores de mineralocorticóides, diuréticos e, em especial nos pacientes de etiologia isquêmica a utilização das estatinas (56,57).

Tabela 5 - Classificação das classes funcionais da New York Heart Association.

CLASSE	Limitações e fadiga
CLASSE I	Sem limitações em atividades físicas (sem fadiga, dispnéia ou palpitações)
CLASSE II	Confortável em repouso, com pequena limitação na atividade física.
CLASSE III	Confortável em repouso, com limitação acentuada na atividade física.
CLASSE IV	Os sintomas podem ocorrer até mesmo no repouso, incapaz de realizar atividade física.

Fonte: Adaptado de MCDONAGH, Theresa A. et al. 2021 (56).

Além do tratamento medicamentoso, terapias não farmacológicas são indicadas para os pacientes com IC, incluindo a participação em programas de reabilitação cardiovascular (recomendação I, nível de evidência A) (60). Os programas de reabilitação cardiovascular são eficientes em melhorar a capacidade funcional, diminuir as hospitalizações, melhorar o perfil neuro-humoral e balanço autonômico, com uma possível redução na mortalidade nesta população. Os programas de treinamento físico devem ser prescritos individualmente após uma criteriosa avaliação pré-participação e preferencialmente acompanhado por profissionais de educação física especializados na abordagem da IC.

Outra característica dentro da fisiopatologia da IC inclui as modificações músculo esqueléticas que estão relacionadas com a perda da massa muscular, modificações das fibras musculares (especialmente com perda das fibras do tipo 1), perda da força muscular, sarcopenia e, em casos mais avançados, a presença da caquexia. Alguns estudos mostram que existe uma relação direta da perda da capacidade funcional com modificações musculares e disfunção mitocondrial (61). Como descrito anteriormente, as estatinas podem gerar comprometimento da função mitocondrial e esta associação em pacientes com IC ainda não é bem conhecida. Portanto, se faz necessário compreender o

papel da terapia com estatinas em pacientes com IC e sua possível influência nas adaptações do treinamento físico.

1.6 Racional do estudo e objetivos gerais e específicos

Para tentar sanar as dúvidas da associação das estatinas sobre o VO_2 pico e a adaptação do exercício físico, utilizamos o banco de dados da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor) que conta com mais 33.804 testes cardiopulmonares máximos ao esforço. Esse grande banco de dados, onde mensuramos a medida padrão ouro da capacidade cardiorrespiratória (VO_2 pico), foi utilizado de forma retrospectiva e transversal, com informações relevantes e com um robusto número de participantes. Incluímos para este estudo, apenas testes realizados em adultos (com mais de 18 anos), testes em esteira ergométrica e testes considerados máximos do ponto de vista metabólico avaliado pela relação entre a produção de CO_2 e VO_2 (quociente respiratório maior que 1,10). Mais detalhes estão descritos nos métodos abaixo.

Portanto, nosso objetivo foi estudar a associação do uso de estatinas em pacientes com e sem disfunção do ventrículo esquerdo, fisicamente ativos e fisicamente inativos sobre o VO_2 pico. Nossa hipótese é que o uso da estatina, principalmente as lipofílicas, poderia reduzir o VO_2 pico nas populações estudadas.

Desfecho primário: testar a correlação multivariada (incluindo a idade, sexo e outras variáveis) com as estatinas sobre o VO_2 pico em duas populações distintas: em indivíduos sem disfunção cardíaca e em pacientes com IC.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho experimental

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE 21658619.6.0000.0068). Por se tratar de dados retrospectivos, não houve a necessidade dos participantes fornecerem consentimento informado por escrito. O estudo também foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o número NCT04986241. Este é um estudo observacional, transversal e retrospectivo, onde foi utilizado de forma exploratória o banco de dados da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor) para testar a associação do uso de estatinas sobre o VO_2 pico. A nossa estratégia de análise teve os seguintes critérios: 1) indivíduos fisicamente ativos (que realizavam mais que 150 minutos/semana, conforme definido pela Organização Mundial da Saúde) e fisicamente inativos (que realizavam menos que 150 minutos/semana), 2) com função cardíaca normal ou insuficiência cardíaca, 3) em uso de estatinas, outras medicações ou de nenhum medicamento, 4) e teste cardiopulmonar em esteira considerado máximo do ponto de vista metabólico (QR >1,10) com consumo pico de oxigênio (VO_2 pico) registrado. A descrição do estudo seguiu a lista de verificação *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* (STROBE) para estudos observacionais (62). O estudo analisou dados coletados de indivíduos que realizaram testes cardiopulmonares entre 1998 e 2017. Nenhum financiamento interno ou externo foi utilizado para apoiar este trabalho.

Dados incompletos dos participantes, dados incompletos do exame ou qualquer dúvida sobre as informações clínicas foram considerados como critério de exclusão, assim como pacientes que tenham feito transplante cardíaco.

2.2 Teste cardiopulmonar ao esforço e coleta de informações sobre atividade física e medicações em uso

Os indivíduos realizaram o teste cardiopulmonar máximo para avaliação de rotina, avaliação pré-participação esportiva, avaliação para reabilitação

cardiovascular e para avaliação clínica de cardiopatias. Antes de realizar o exame os participantes realizaram anamnese com um profissional de educação física onde foram relatadas doenças pré-existentes, medicamentos em uso, assim como a prática regular de exercício físico (tipo de atividade física realizada, a frequência semanal, e o volume semanal). Para o presente estudo, foram incluídos apenas os participantes que realizavam exercício físico aeróbio (como caminhada, corrida, bicicleta, natação e esportes como futebol, basquete e tênis). Não foram incluídos participantes que realizavam apenas treinamento resistido (como a musculação). Esses dados foram inseridos no registro do teste cardiopulmonar e utilizados para determinação do protocolo de teste a ser utilizado dentre os quais se utiliza na unidade: Balke 2.0, 2.5, 3.0, 3.4 ou 4.0 mph; Protocolo D; Velocidade 1, 2 ou 3.

O VO_2 pico foi avaliado através do teste cardiopulmonar em esteira, com equipamento SensorMedics (Vmax Analyzer Assembly e Encore 29S). Todos os participantes foram submetidos a protocolos de rampa individualizados, onde há o incremento linear de carga a cada minuto. O eletrocardiograma de 12 derivações foi registrado durante o teste ergométrico (Micromed - Cardio PC 13). A ventilação foi medida pelo método respiração a respiração e todos os dados foram expressos em média de 30 segundos. A conclusão do teste ocorreu quando, apesar do encorajamento verbal, o participante não conseguia mais manter a intensidade do exercício, com o QR maior ou igual a 1,10. O VO_2 pico foi determinado pelo VO_2 relativo (mL/kg/min).

2.3 Informações clínicas (biomarcadores sanguíneos e função cardíaca)

As informações clínicas dos participantes foram coletadas de forma retrospectiva como o cruzamento do banco de dados dos testes cardiopulmonares com o sistema de informação institucional (sistema SI3). Este cruzamento de informações consistiu em 3 etapas. Inicialmente, utilizamos as informações do nome completo e data de nascimento do participante registrados no programa CareFusion Vmax Program Manager que foram cruzados com a data do dia do teste cardiopulmonar na Unidade de Reabilitação junto com o setor de informática da instituição. Na sequência, o setor de informática retornou todos os dados de cruzamento com os

respectivos nomes, data de nascimento, data do dia do teste e o identificador do paciente, conhecido como RGI (uma numeração única para cada cadastro de paciente dentro do InCor). Após a identificação correta dos participantes, foi possível levantarmos os dados clínicos de interesse. Para isso, foram solicitados os exames clínicos (biomarcadores sanguíneos e função cardíaca) dos participantes levando em consideração a data mais próxima do dia do teste cardiopulmonar realizado na Unidade de Reabilitação e Fisiologia do Exercício. Ao final, todos os participantes foram anonimizados para garantir a proteção de dados pessoais. Todas as análises a partir deste momento foram realizadas de maneira a preservar todos os dados sensíveis dos participantes.

Devido a característica do desenho do estudo, foi possível recuperar uma amostra menor dos dados clínicos em comparação com o banco de dados do teste cardiopulmonar.

2.4 Mineração e análise exploratória dos dados

Todas as análises exploratórias foram realizadas pelo programa Python e R for Linux (versão 3.4.4) e RStudio for Windows (versão 4.0.3). Inicialmente, foram incluídos 33.804 registros de testes cardiopulmonares, onde foram excluídos 2.407 registros por não apresentarem valores de VO_2 pico nos registros, 10.571 por terem QR submáximo ($< 1,10$), 494 menores de 18 anos ou calorimetria de repouso, 3.703 por não serem usuários de estatina e utilizarem outros medicamentos, 4.339 pela ausência de dados de exercício ou medicamento e 891 testes realizados em outro tipo de ergômetro (como bicicleta ou remo). Após análise inicial da utilização de estatinas ou ausência de utilização de medicamentos e os outros critérios de inclusão, 11.399 registros foram selecionados. Registros preenchidos no campo de medicamentos como suplementos alimentares e anticoncepcionais foram considerados como ausentes de medicamentos. Foi utilizado o banco de dados disponível no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para consulta da classe terapêutica de antilipêmicos para verificação dos nomes comerciais de todas as estatinas (disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?classeTerapeutica=0109045>).

Após análise dos registros, 2.577 testes foram excluídos por se tratar de: pacientes que realizaram transplante cardíaco ($n = 15$), pacientes classificados como chagásicos sem a certeza de disfunção ventricular ($n = 223$) e dados incompletos de medicação, dados clínicos ou de exercício que deixassem alguma dúvida ($n = 2.339$). Além disso, 3.314 registros foram excluídos por se tratar de testes do mesmo indivíduo, sendo considerado apenas o registro com a data mais recente. A amostra final incluída no estudo foi de 5.508 participantes.

2.5 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada por dois estatísticos utilizando os programas Python, R for Linux (versão 3.4.4) e RStudio for Windows (versão 4.0.3). Foram utilizadas as estatísticas descritivas de frequências absolutas (n) e relativas (%) para as medidas qualitativas e estatísticas sumárias de média, mediana, desvio padrão (DP) e quantis para as medidas quantitativas. Um modelo de regressão linear multivariado foi ajustado para avaliar os efeitos das variáveis sexo, idade, doenças pré-existentes, uso de estatina e outras medicações e tempo semanal de atividade física sobre a variável resposta de interesse (VO_2 pico), com a utilização do teste de Wald para avaliar quais efeitos foram significativos, sendo aceitos aqueles com um p -valor $\leq 0,05$.

3 RESULTADOS

3.1 SEÇÃO 1 (PARTICIPANTES SEM DISFUNÇÃO CARDÍACA)

Nesta primeira seção, estão apresentados os resultados dos participantes sem disfunção cardíaca. A **Figura 4** apresenta o histograma para a idade, indicando a distribuição para a amostra geral. A **Figura 5** mostra a distribuição da idade segundo o sexo da amostra do estudo.

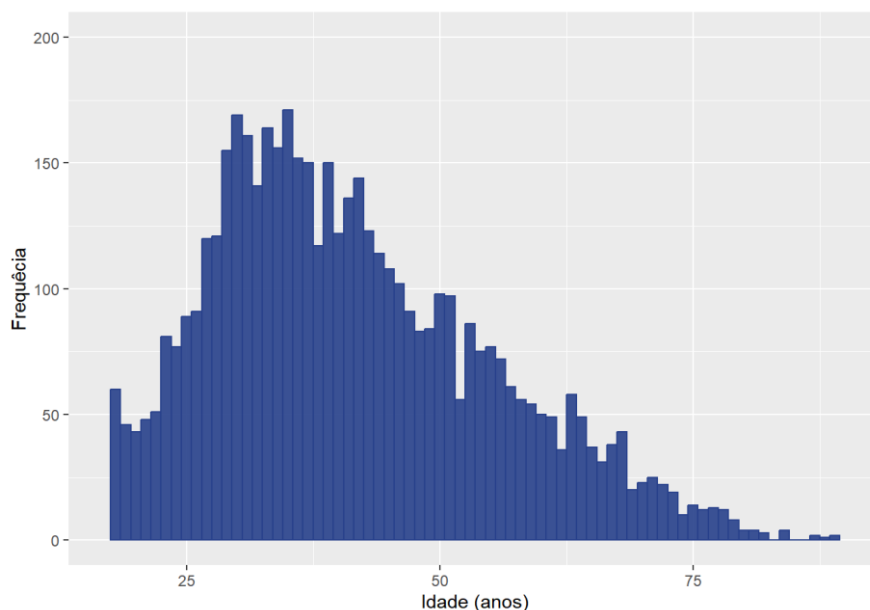


Figura 4 - Histograma para idade indicando a distribuição da amostra sem disfunção cardíaca.

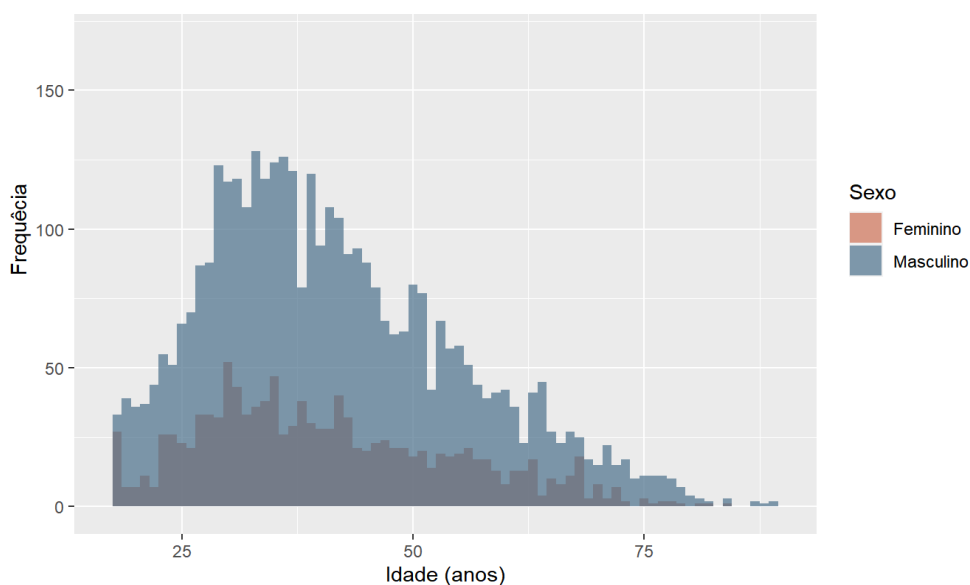


Figura 5 - Histograma da idade por sexo indicando a distribuição da amostra sem disfunção cardíaca.

A **Figura 6** apresenta o histograma para o VO_2 pico relativo (mL/kg/min), indicando a distribuição para a amostra geral. A **Figura 7** mostra a distribuição do sexo segundo o VO_2 pico da amostra do estudo.

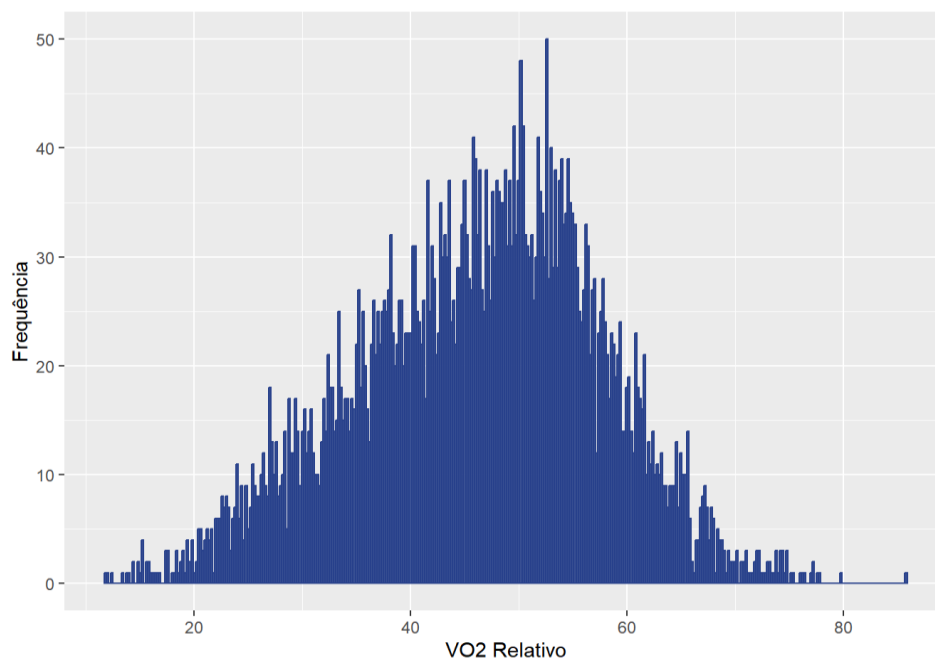


Figura 6 - Histograma do VO_2 pico indicando a distribuição da amostra sem disfunção cardíaca.

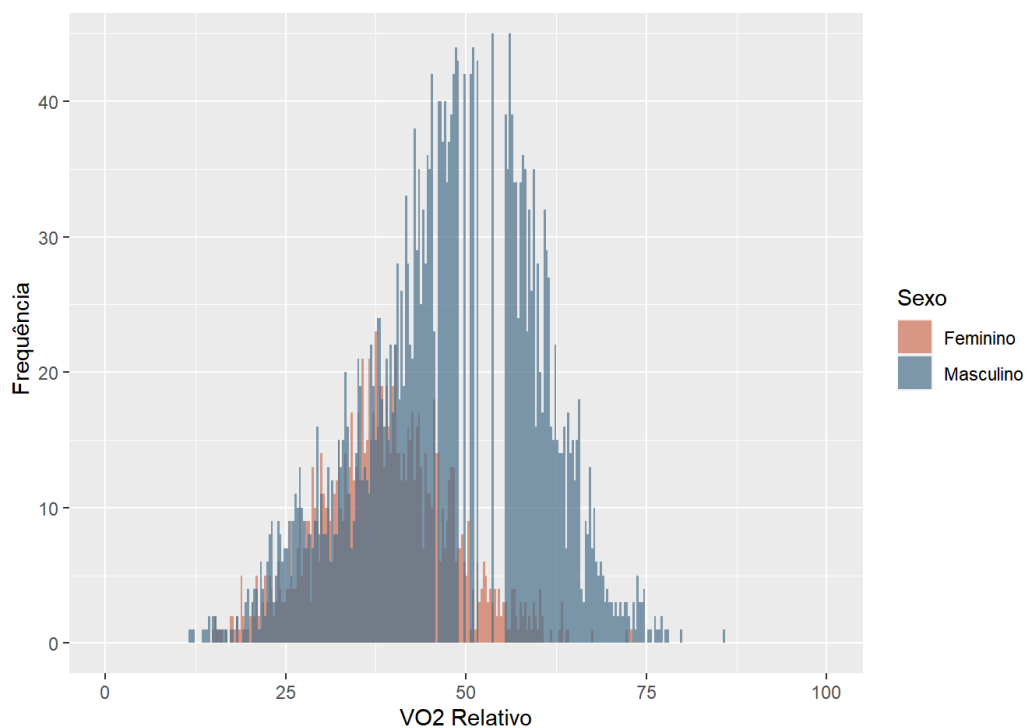


Figura 7 - Histograma do VO_2 pico entre os sexos indicando a distribuição da amostra sem disfunção cardíaca.

A **Figura 8** apresenta o diagrama de dispersão do VO_2 pico relativo (mL/kg/min) em função da idade. A **Figura 9** apresenta o diagrama de dispersão do VO_2 pico relativo (mL/kg/min) em função da idade, segundo o sexo.

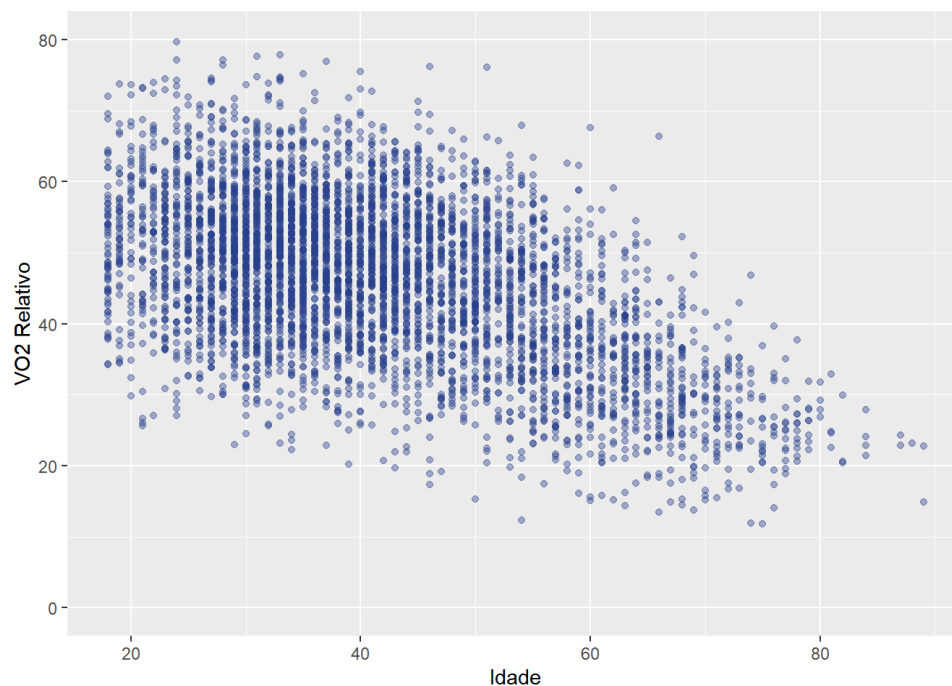


Figura 8 - Dispersão do VO_2 pico em função da idade da amostra sem disfunção cardíaca.

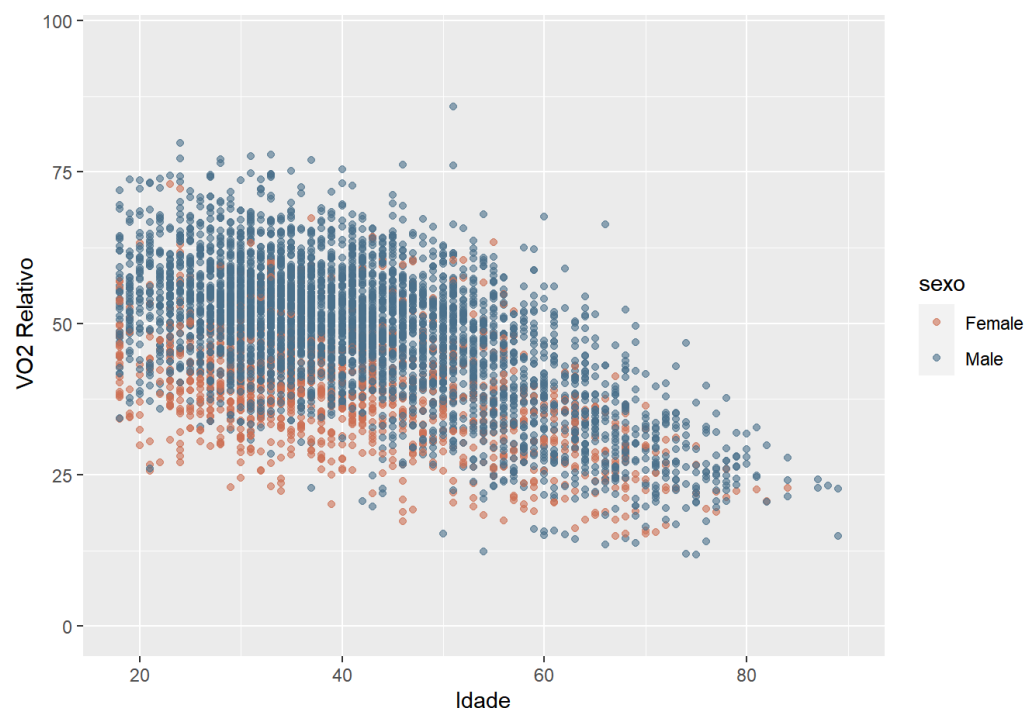


Figura 9 - Dispersão do VO_2 pico em função da idade, segundo sexo sem disfunção cardíaca.

Na **Tabela 6** estão apresentados os dados das características físicas e clínicas dos participantes. Na **Tabela 7** estão apresentadas as variáveis categóricas da amostra.

Tabela 6 - Características físicas e clínicas dos participantes sem disfunção cardíaca.

	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	IQR (25%)	MEDIANA	IQR (75%)
Idade (anos)	4941	41,46	13,67	31,00	39,00	50,00
Altura (cm)	4941	171,64	9,03	166,00	172,00	178,00
Peso (kg)	4941	67,22	7,17	62,70	68,60	72,50
IMC (kg/m ²)	4941	22,75	0,61	22,35	22,88	23,19
QR Pico	4941	1,20	0,07	1,14	1,18	1,24
FC repouso (bpm)	4420	75,00	13,89	65,00	74,00	84,00
FC LA (bpm)	4623	129,00	19,99	115,00	130,00	142,00
FC pico (bpm)	4646	172,00	20,09	165,00	177,00	185,00
VO ₂ LA (L/min)	4903	1877,19	650,47	1397,00	1799,00	2286,00
LA (%)	4903	60,00	10,91	52,00	60,00	68,00
VO ₂ pico absoluto (L/min)	4941	3137,14	927,00	2408,00	3239,00	3832,00
VO ₂ pico relativo (mL/kg/min)	4941	46,19	11,35	38,31	47,11	54,23
Hemoglobina (g/dL)	343	14,74	1,37	13,80	15,00	15,65
Glicose (mg/dL)	339	103,15	21,01	92,00	98,00	107,00
Hemoglobina glicada (%)	237	5,74	0,69	5,40	5,60	5,90
Colesterol (mg/dL)	337	181,30	39,54	154,00	180,00	206,00
HDL (mg/dL)	337	53,25	14,87	43,00	51,00	63,00
LDL (mg/dL)	332	107,48	33,26	83,75	105,00	132,00
Triglicérides (mg/dL)	337	99,73	55,40	61,00	85,00	122,00
Sódio (mmol/L)	330	140,26	2,26	139,00	140,00	142,00
Potássio (mmol/L)	330	4,39	0,37	4,20	4,35	4,60

Creatinina (mg/dL)	343	1,01	0,23	0,89	0,99	1,11
Ureia (mg/dL)	335	36,70	11,15	29,00	35,00	42,00
TFG (mL/min/1,73m ²)	335	59,29	3,98	60,00	60,00	60,00
TGO (U/L)	309	31,59	58,71	21,00	25,00	30,00
TGP (U/L)	310	41,50	22,41	31,00	38,50	47,00
CPK (U/L)	283	222,43	481,18	92,00	143,00	241,00
FEVE (%)	300	65,42	4,10	63,00	65,50	68,00

Legenda: N- amostra; IMC- índice de massa corpórea; QR Pico- quociente respiratório pico; FC repouso- frequência cardíaca de repouso; FC LA- frequência cardíaca no primeiro limiar; FC pico- frequência cardíaca pico; VO₂ LA- consumo de oxigênio no primeiro limiar; LA- primeiro limiar; VO₂ pico absoluto- consumo de oxigênio pico absoluto; VO₂ pico relativo- consumo de oxigênio pico relativo; HDL- lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; TFG- taxa de filtração glomerular; TGO- transaminase glutâmico oxalacética; TGP- transaminase glutâmico pirúvica; CPK- creatinofosfoquinase; FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 7 - Variáveis categóricas dos participantes sem disfunção cardíaca.

VARIÁVEL	N	%
Homens	3.745	76%
Mulheres	1.196	24%
Marca-Passo/CDI/Ressincronizador	28	1%
Hipertensão	338	7%
Diabetes	129	3%
Antiarrítmico	52	1%
Glicosídeo cardíaco	1	0%
Anticoagulante	41	1%
Antianginoso	79	2%
Mineralocorticóides	54	1%
Antitrombótico	220	4%
Bloqueadores de canais de Ca ²⁺	156	3%
Antilipêmicos (ezetimiba, fibratos)	82	2%
Vasodilatadores	8	0%
Diurético	183	4%
Antiplaquetário	570	12%
IECA/BRA	578	12%
Hipoglicemiantes	274	6%
Betabloqueadores	516	10%
Betabloqueadores categoria 1	19	4%
Betabloqueadores categoria 2	386	75%
Betabloqueadores categoria 3	109	21%

Estatinas	1.141	23%
Hidrofílica	260	23%
Lipofílica	873	77%
Fisicamente ativos (>150 min/sem)	3.983	81%
Fisicamente inativos (<150 min/sem)	958	19%

Legenda- N: amostra; CDI cardioversor desfibrilhador implantável; Ca²⁺- Cálcio; IECA/BRA- inibidores da enzima conversora de angiotensina/ bloqueadores de receptores da angiotensina.

Na **Tabela 8** estão apresentados os resultados da análise inferencial dos participantes. Nos participantes sem disfunção cardíaca, o modelo de regressão linear multivariado mostrou que a estatina foi associada com uma redução significativa do VO₂ pico (-4,164 [-4,829, -3,499] mL/kg/min, p<0,01) após ajuste para idade, sexo, uso de betabloqueadores, antiarrítmicos, presença de diabetes e nível semanal de atividade física. Observamos que esta redução do VO₂ pico foi atenuada naqueles participantes com maior volume semanal de atividade física (150 a 300 minutos/semana- 3,175 [2,681; 3,669] mL/kg/min; 301 a 600 minutos/semana- 4,516 [3,736; 5,297] mL/kg/min; e >600 minutos/semana- 6,899 [5,433; 8,365] mL/kg/min, todos p<0,01). Outras variáveis também se associaram com redução significativa do VO₂ pico, incluindo a idade, sexo (mulheres), uso de betabloqueadores, antiarrítmicos e diabetes.

Tabela 8 - Modelo de regressão linear multivariado da amostra sem disfunção cardíaca.

	Modelo Completo	Modelo Final
Idade (18 a 27 anos) - Ref	-	-
Idade (28 a 37 anos)	-1.657*** (-2.242, -1.071)	-1.657*** (-2.242, -1.071)
Idade (38 a 47 anos)	-3.081*** (-3.697, -2.466)	-3.081*** (-3.697, -2.466)
Idade (48 a 57 anos)	-5.698*** (-6.411, -4.985)	-5.698*** (-6.411, -4.985)
Idade (58 a 67 anos)	-10.614*** (-11.513, -9.715)	-10.617*** (-11.516, -9.717)
Idade (68 a 77 anos)	-15.122*** (-16.307, -13.937)	-15.198*** (-16.380, -14.015)

Idade (78 a 87 anos)	-18.229*** (-20.475, -15.984)	-18.235*** (-20.481, -15.989)
Idade (> de 87 anos)	-24.025*** (-31.461, -16.590)	-24.027*** (-31.464, -16.590)
Sexo Masculino	10.087*** (9.661, 10.513)	10.083*** (9.656, 10.509)
Betabloqueador 1 ^a	-8.064*** (-11.060, -5.068)	-8.028*** (-11.024, -5.032)
Betabloqueador 2 ^a	-4.918*** (-5.762, -4.075)	-4.888*** (-5.732, -4.045)
Betabloqueador 3 ^a	-9.797*** (-11.138, -8.455)	-9.772*** (-11.114, -8.430)
Antiarrítmicos	-4.980*** (-6.828, -3.132)	-4.957*** (-6.805, -3.109)
Estatinas	-4.149*** (-4.814, -3.484)	-4.164*** (-4.829, -3.499)
Exercício- de 0 a 149 min/sem - Ref	-	-
Exercício- de 150 a 300 (min/sem)	3.172*** (2.678, 3.666)	3.175*** (2.681, 3.669)
Exercício- 301 a 600 min/sem	4.514*** (3.733, 5.294)	4.516*** (3.736, 5.297)
Exercício- acima de 600 min/sem	6.897*** (5.432, 8.363)	6.899*** (5.433, 8.365)
Diabetes	-1.707** (-2.915, -0.499)	-1.687** (-2.894, -0.479)
Constante	43.251*** (42.667, 43.834)	43.253*** (42.670, 43.837)
Observações	4.941	
R ²	0.532	
R ² Ajustado	0.530	
Desvio-padrão residual	7.778 (df = 4922)	7.780 (df = 4923)
Valor estatístico do teste-F	311.052*** (df = 18; 4922)	329.030*** (df = 17; 4923)

Nota: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

A **Figura 10** mostra os 4 subgrupos com e sem o uso de estatinas, fisicamente ativos e fisicamente inativos. Note que, quando comparado com os grupos sem o uso de estatinas, o uso desta medicação foi associado a um menor VO_2 pico tanto nos participantes ativos quando naqueles inativos.

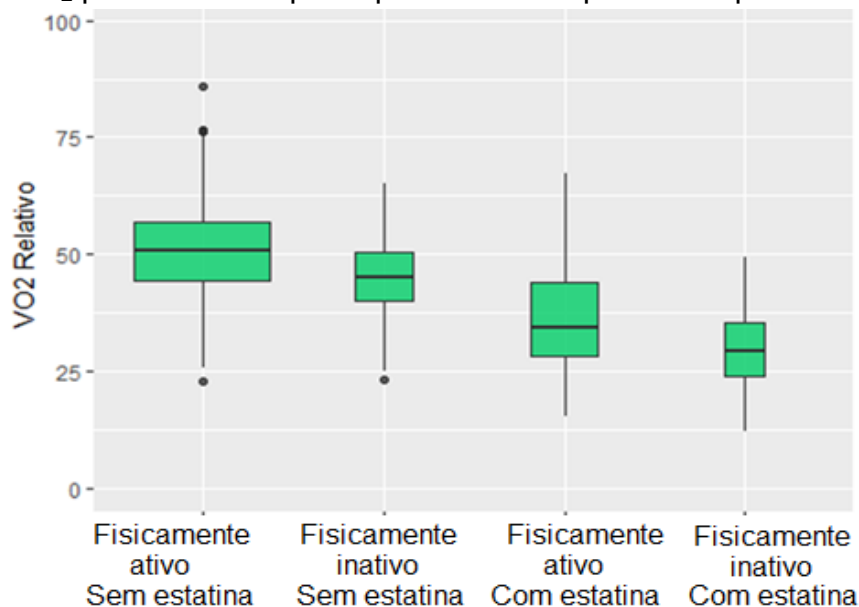


Figura 10 - Comparação entre os grupos com e sem o uso de estatinas, fisicamente ativos e fisicamente inativos sem disfunção cardíaca.

Comportamento similar de redução do VO_2 pico com o uso da estatina foi observado tanto em homens quanto em mulheres, conforme ilustrado na **Figura 11**.

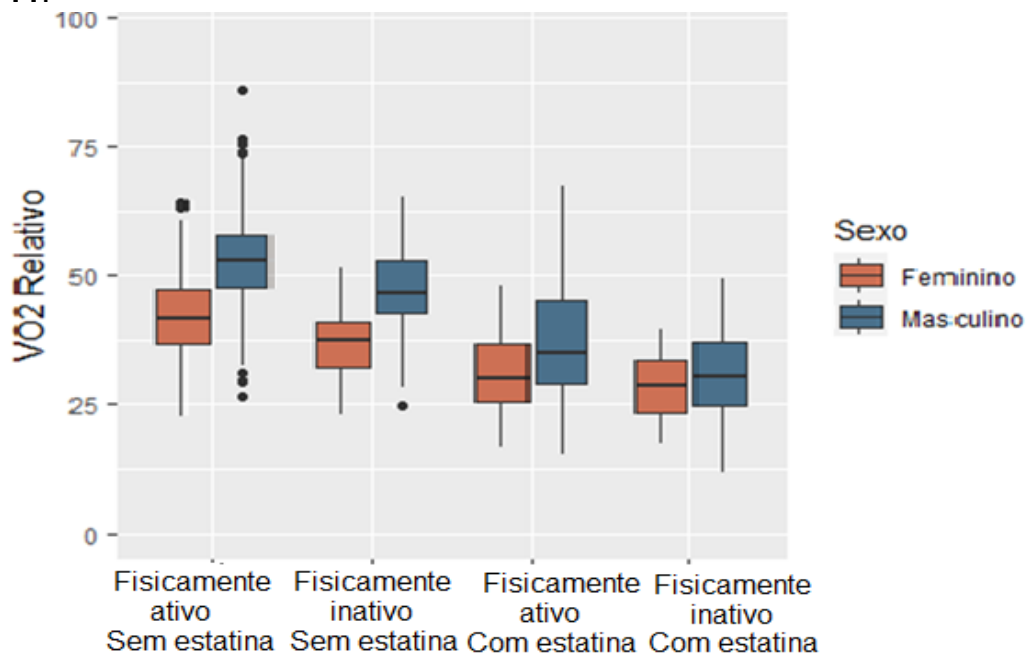


Figura 11 - Comparação entre os sexos com e sem o uso de estatinas, fisicamente ativos e sedentários sem disfunção cardíaca.

3.2 SEÇÃO 2 (PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA - IC)

Nesta segunda seção, estão apresentados os resultados dos participantes com IC. A **Figura 12** apresenta o histograma para a idade, indicando a distribuição para a amostra geral. A **Figura 13** mostra a distribuição da idade segundo o sexo da amostra do estudo.

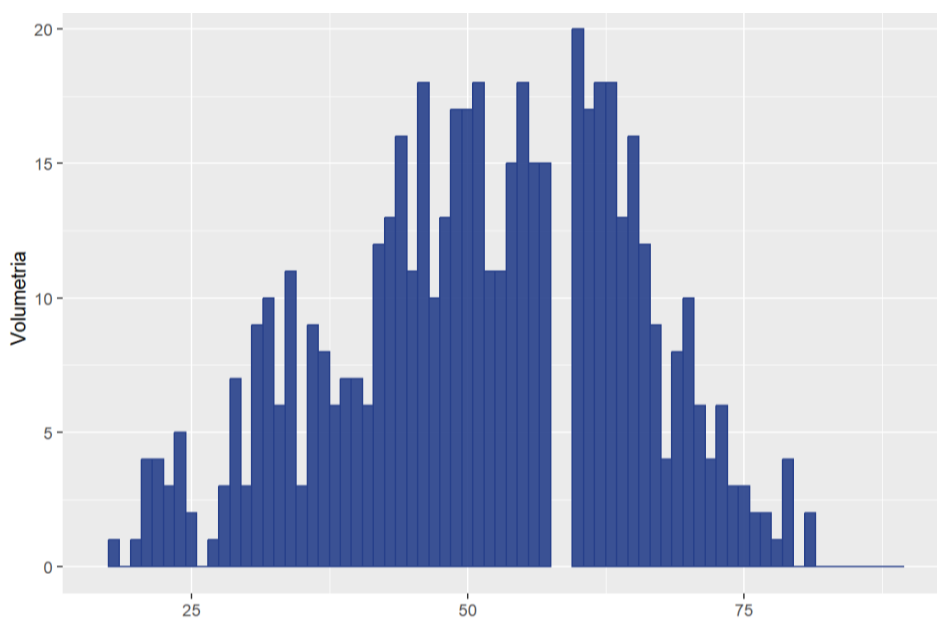


Figura 12 - para idade indicando a distribuição da amostra com IC.

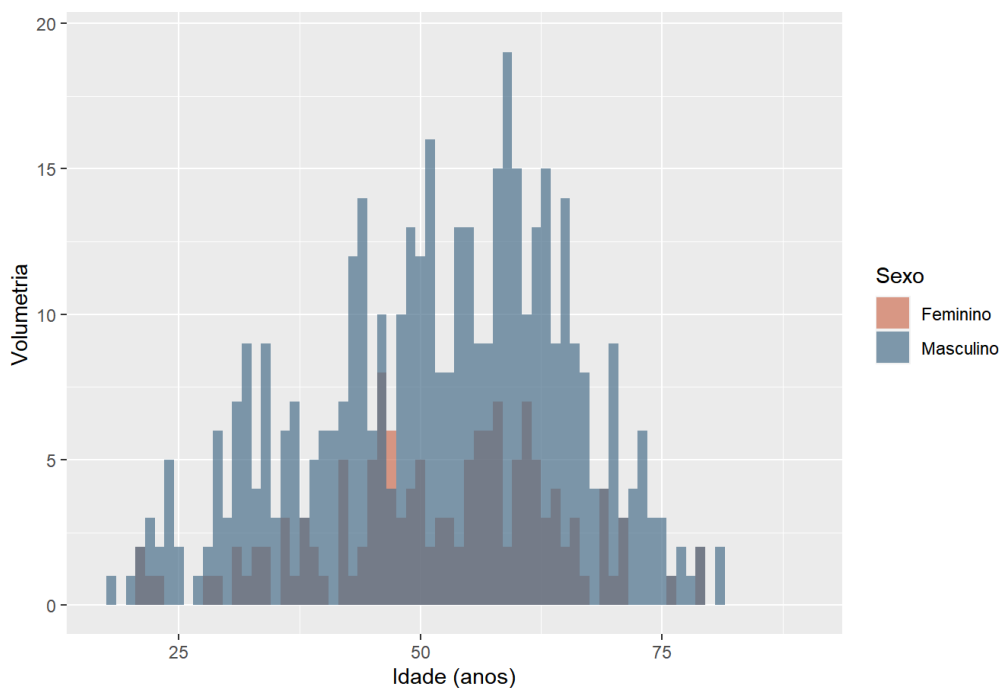


Figura 13 - Histograma da idade por sexo indicando a distribuição da amostra com IC.

A **Figura 14** apresenta o histograma para o VO_2 pico relativo (mL/kg/min), indicando a distribuição para a amostra geral. A **Figura 15** mostra a distribuição da idade segundo o VO_2 pico segundo o sexo da amostra do estudo.

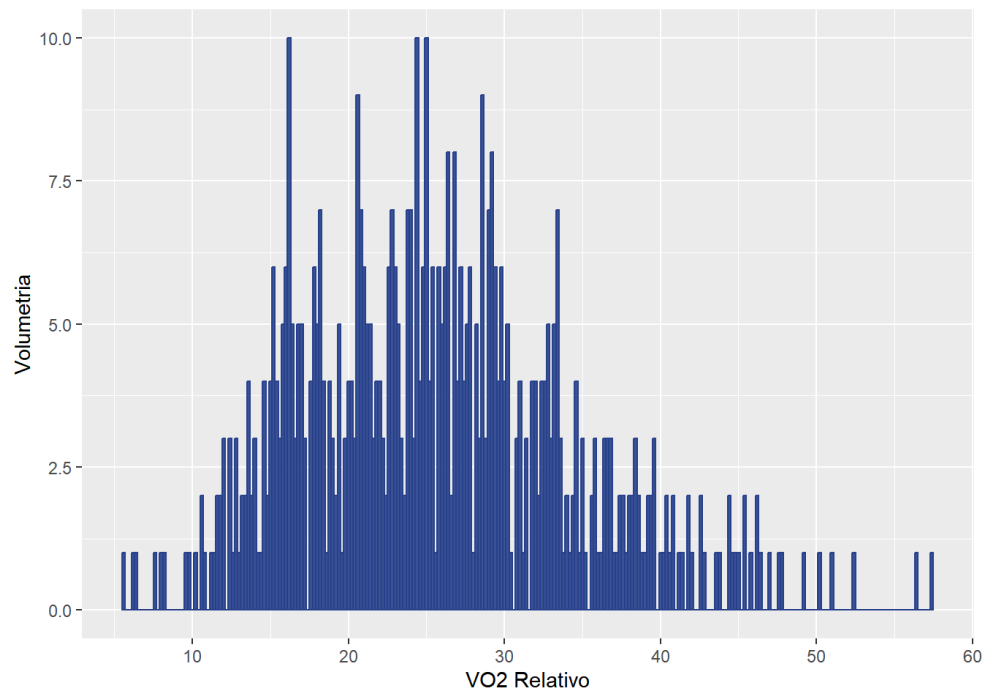


Figura 14 - Histograma do VO_2 pico indicando a distribuição da amostra com IC.

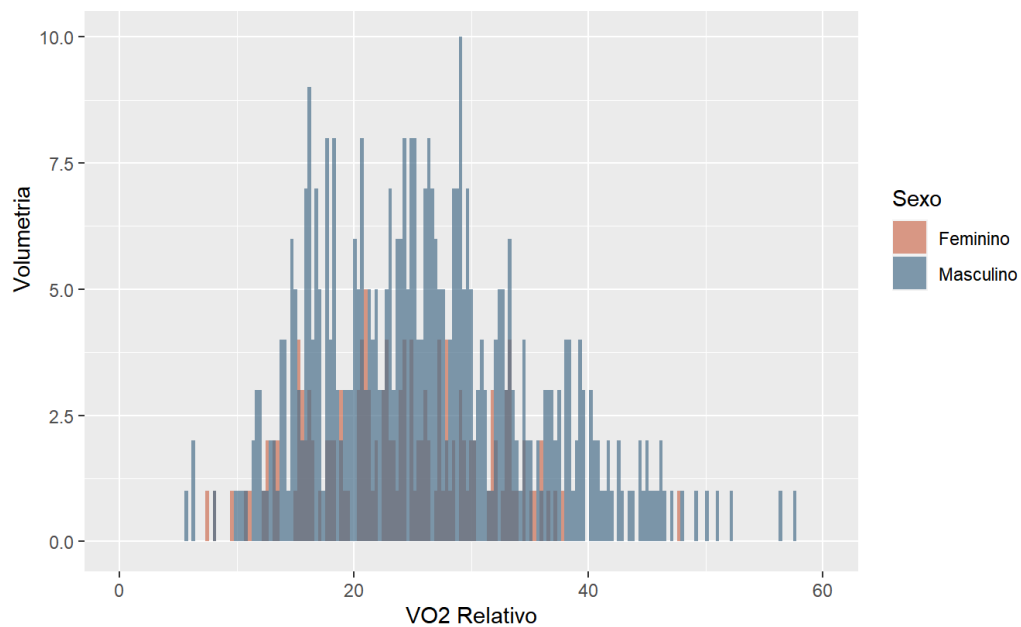


Figura 15 - Histograma do VO_2 pico entre os sexos indicando a distribuição da amostra com IC.

A **Figura 16** apresenta o diagrama de dispersão do VO_2 pico relativo (mL/kg/min) em função da idade. A **Figura 17** apresenta o diagrama de dispersão do VO_2 pico relativo (mL/kg/min) em função da idade, segundo o sexo.

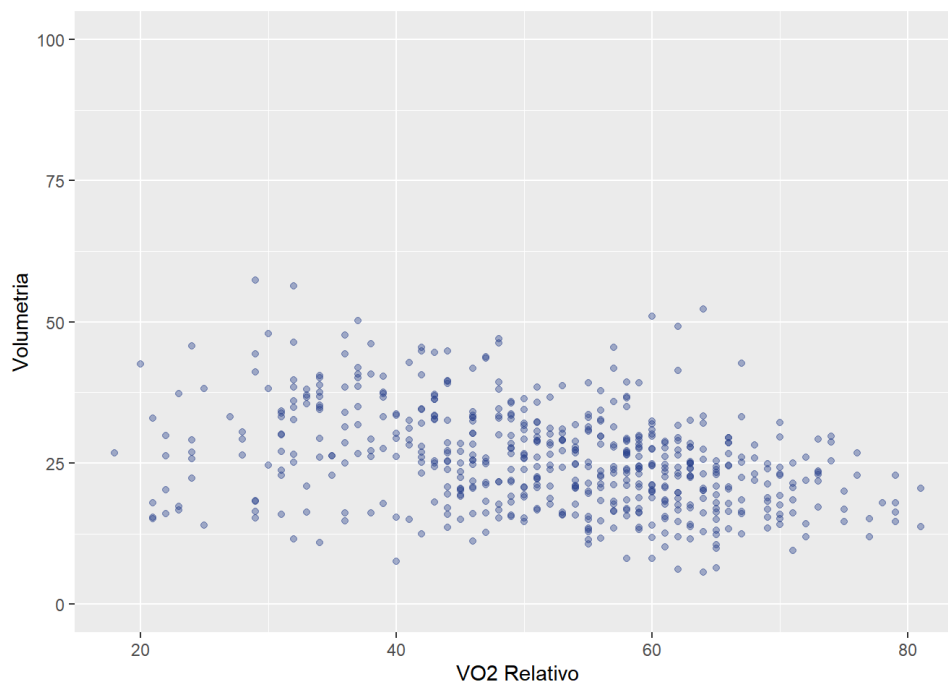


Figura 16 - Dispersão do VO_2 pico em função da idade da amostra com IC.

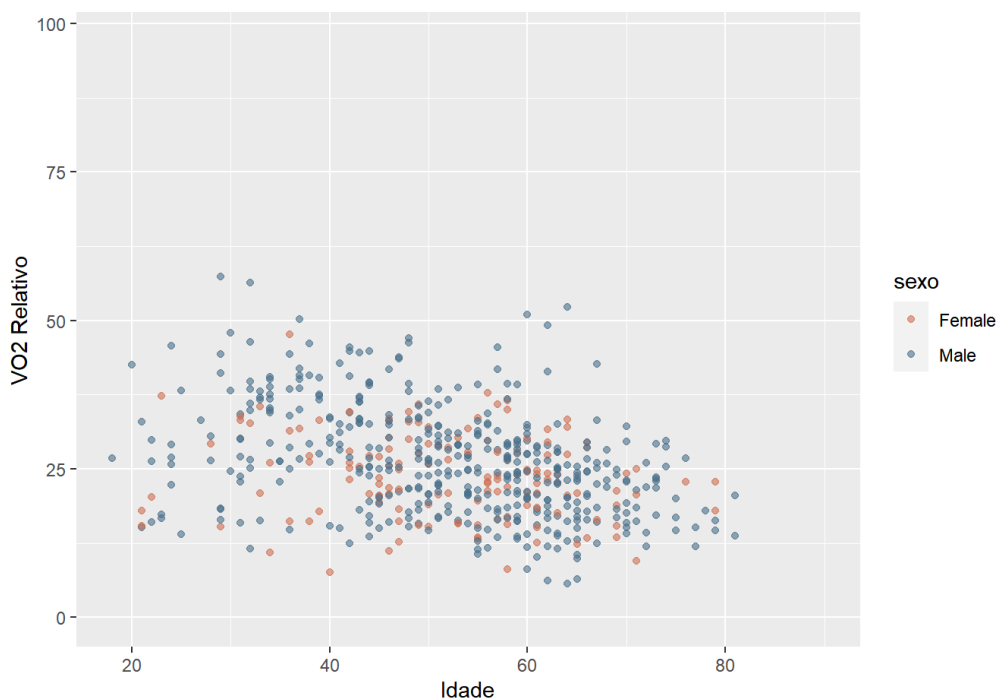


Figura 17 - Dispersão do VO_2 pico em função da idade, segundo sexo com IC.

Na **Tabela 9** estão apresentados os dados das características físicas e clínicas dos participantes. Na **Tabela 10** estão apresentadas as variáveis categóricas da amostra.

Tabela 9 - Características físicas e clínicas dos participantes com IC.

	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	IQR (25%)	MEDIANA	IQR (75%)
Idade (anos)	567	51,97	12,95	44,00	54,00	61,00
Altura (cm)	567	168,87	9,54	163,00	169,00	175,00
Peso (kg)	567	65,44	7,42	60,40	65,90	70,50
IMC (kg/m ²)	567	22,88	0,62	22,41	23,02	23,35
QR Pico	567	1,17	0,06	1,12	1,15	1,20
FC repouso (bpm)	520	72,20	12,66	63,00	70,00	79,00
FC LA (bpm)	533	104,85	19,27	91,00	104,00	118,00
FC pico (bpm)	545	134,01	28,54	114,00	134,00	153,00
VO ₂ LA (L/min)	554	1164,97	423,93	854,00	1107,00	1430,25
LA (%)	554	69,21	10,82	62,00	69,00	77,00
VO ₂ pico absoluto (mL/min)	567	1693,79	659,76	1195,00	1591,00	2088,50
VO ₂ pico relativo (mL/kg/min)	567	25,66	8,78	18,94	25,02	30,87
Hemoglobina (g/dL)	131	13,74	1,66	12,70	13,80	14,75
Glicose (mg/dL)	127	128,53	64,70	95,00	106,00	124,50
Hemoglobina glicada (%)	124	6,26	1,53	5,50	5,80	6,30
Colesterol (mg/dL)	127	172,21	46,04	138,50	172,00	198,00
HDL (mg/dL)	127	43,31	11,86	35,00	41,00	51,00
LDL (mg/dL)	126	100,83	38,07	71,00	98,50	124,00
Triglicérides (mg/dL)	127	145,88	103,05	80,50	120,00	172,50
Sódio (mmol/L)	131	138,54	2,99	137,00	139,00	140,00
Potássio (mmol/L)	131	4,52	0,54	4,20	4,50	4,80
Creatinina (mg/dL)	131	1,44	1,45	0,96	1,14	1,48
Ureia (mg/dL)	131	48,63	25,17	34,00	41,00	57,50
TFG (mL/min/1,73m ²)	131	54,53	10,63	51,50	60,00	60,00
BNP (pg/ml)	115	367,05	572,83	70,50	189,00	402,50
TGO (U/L)	125	32,18	40,36	20,00	24,00	31,00
TGP (U/L)	125	40,22	24,42	26,00	33,00	46,00
CPK (U/L)	126	153,88	205,06	72,00	98,50	138,75
FEVE Teicholz (%)	125	35,90	10,01	27,00	37,00	43,00

Legenda- N – amostra IMC- índice de massa corpórea; QR Pico- quociente respiratório pico; FC repouso- frequência cardíaca de repouso; FC LA- frequência cardíaca no primeiro limiar; FC pico- frequência cardíaca pico; VO₂ LA- consumo de oxigênio no primeiro limiar; LA- primeiro limiar; VO₂ pico absoluto- consumo de oxigênio pico absoluto; VO₂ pico relativo- consumo de oxigênio pico relativo; HDL- lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; TFG- taxa de

filtração glomerular BNP-Brain natriuretic peptide; TGO- transaminase glutâmico oxalacética; TGP- transaminase glutâmico pirúvica; CPK- creatinofosfoquinase; FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 10 - Variáveis categoricas dos participantes com IC.

Variavel	N	%
Homens	428	75%
Mulheres	139	25%
Marca-Passo/CDI/Ressincronizador	53	9%
Hipertensão	57	10%
Diabetes	29	5%
Antiarrítmico	100	18%
Glicosídeo cardíaco	142	25%
Anticoagulante	95	17%
Antianginoso	88	16%
Mineralocorticóides	329	58%
Antitrombótico	74	13%
Bloqueadores de canais de Ca ²⁺	28	5%
Antilipêmicos (ezetimiba, fibratos)	20	4%
Vasodilatadores	66	12%
Diurético	317	56%
Antiplaquetário	199	35%
IECA/BRA	470	83%
Hipoglicemiantes	112	20%
Betabloqueadores	510	90%
Betabloqueadores categoria 1	5,00	1%
Betabloqueadores categoria 2	95,00	17%
Betabloqueadores categoria 3	409,00	72%
Estatinas	276	49%
Hidrofílica	24	9%
Lipofílica	251	91%
Fisicamente ativos (>150 min/sem)	365	64%
Fisicamente inativos (<150 min/sem)	202	36%

Legenda- CDI cardioversor desfibrilhador implantável; Ca²⁺- Cálcio IECA/BRA- inibidores da enzima conversora de angiotensina/ bloqueadores de receptores da angiotensina.

Na **Tabela 11** estão apresentados os resultados da análise inferencial dos participantes. Nos participantes com IC, o modelo de regressão linear multivariado não mostrou associação do uso da estatina com o VO₂ pico (0,135 (-1,044; 1,314) mL/kg/min, p=NS) após ajuste para idade, sexo, uso de betabloqueadores, antiarrítmicos, glicosídeos cardíacos, antianginosos, nível semanal de atividade física, presença hipertensão e diabetes. Observamos na amostra com IC que os maiores volumes semanais de atividade física (acima de 201 minutos/semana) foi associado com aumento significativo do VO₂ pico. Outras variáveis se associaram com redução significativa do VO₂ pico, incluindo a idade, sexo (mulheres), antiarrítmicos e glicosídeos cardíacos.

Tabela 11 - Modelo de regressão linear multivariado da amostra com IC.

	Modelo Completo	Modelo Final
Idade (até 60 anos) - Ref	-	-
Idade (61 a 75 anos)	-6.052*** (-7.401, -4.702)	-6.067*** (-7.333, -4.802)
Idade acima de 75 anos)	-9.666*** (-13.726, -5.606)	-9.635*** (-13.671, -5.599)
Sexo Masculino	2.075*** (0.778, 3.372)	2.120*** (0.834, 3.405)
Betabloqueador 1 ^a	0.700 (-5.539, 6.940)	
Betabloqueador 2 ^a	3.901*** (1.691, 6.110)	3.747*** (1.609, 5.886)
Betabloqueador 3 ^a	2.726** (0.835, 4.618)	2.632** (0.834, 4.429)
Antiarrítmicos	-2.639*** (-4.100, -1.178)	-2.632*** (-4.084, -1.180)
Glicosídeos cardíacos	-4.122*** (-5.445, -2.800)	-4.236*** (-5.527, -2.945)
Antianginosos	-0.167 (-1.753, 1.419)	
Estatina	0.211 (-0.972, 1.394)	
Exercício- de 0 a 100min/sem - Ref	-	-
Exercício- 101 a 200 min/sem	2.266 (-0.627, 5.159)	2.301 (-0.568, 5.169)
Exercício- 201 a 300 min/sem	4.596** (1.350, 7.842)	4.608** (1.372, 7.843)
Exercício- acima de 300 min/sem	6.749*** (3.386, 10.112)	7.027*** (3.694, 10.361)
Hipertensão arterial	1.731 (-0.307, 3.769)	

Diabetes	-2.143 (-4.980, 0.694)	
Constante	24.163*** (22.132, 26.195)	24.392*** (22.450, 26.334)
Observações	567	
R ²	0.204	
R ² Ajustado	0.182	
Desvio-padrão residual	7.945 (df = 551)	7.928 (df = 556)
Valor estatístico do teste-F	9.400*** (df = 15; 551)	13.898*** (df = 10; 556)

Nota: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

A **Figura 18** mostra os 4 subgrupos de IC com e sem o uso de estatinas, fisicamente ativos e fisicamente inativos. Note que não há diferença significativa para o VO₂ pico entre os grupos.

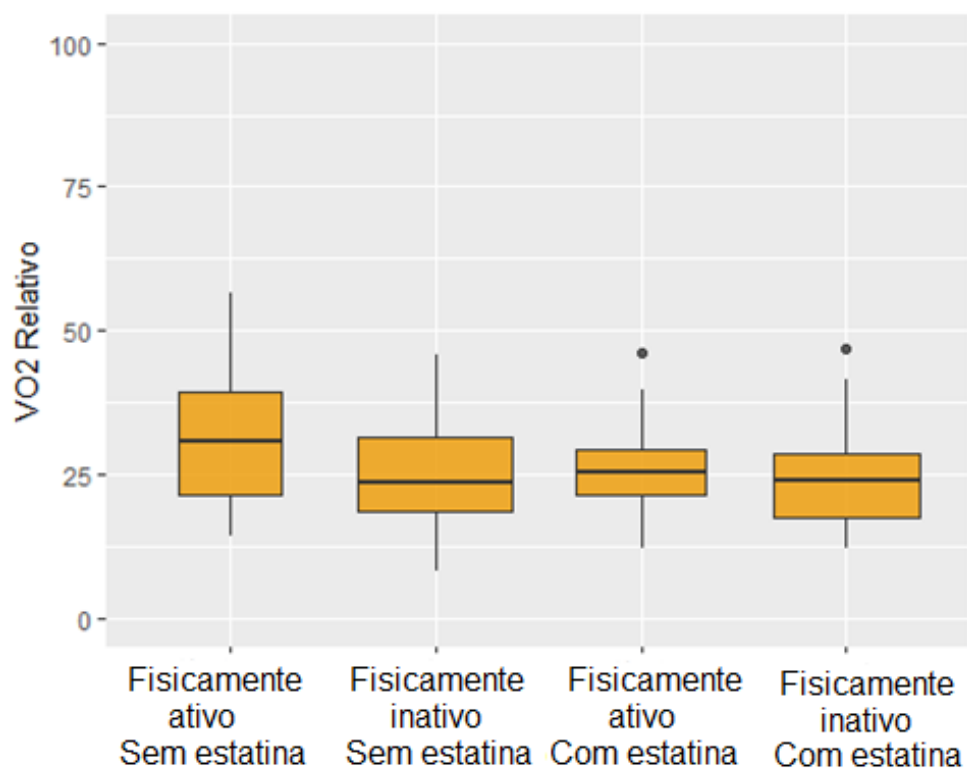


Figura 18 - Comparação entre os grupos com e sem o uso de estatinas, fisicamente ativos e fisicamente inativos com IC.

Comportamento similar do VO_2 pico com o uso da estatina foi observado tanto em homens quanto em mulheres, conforme ilustrado na **Figura 19**.

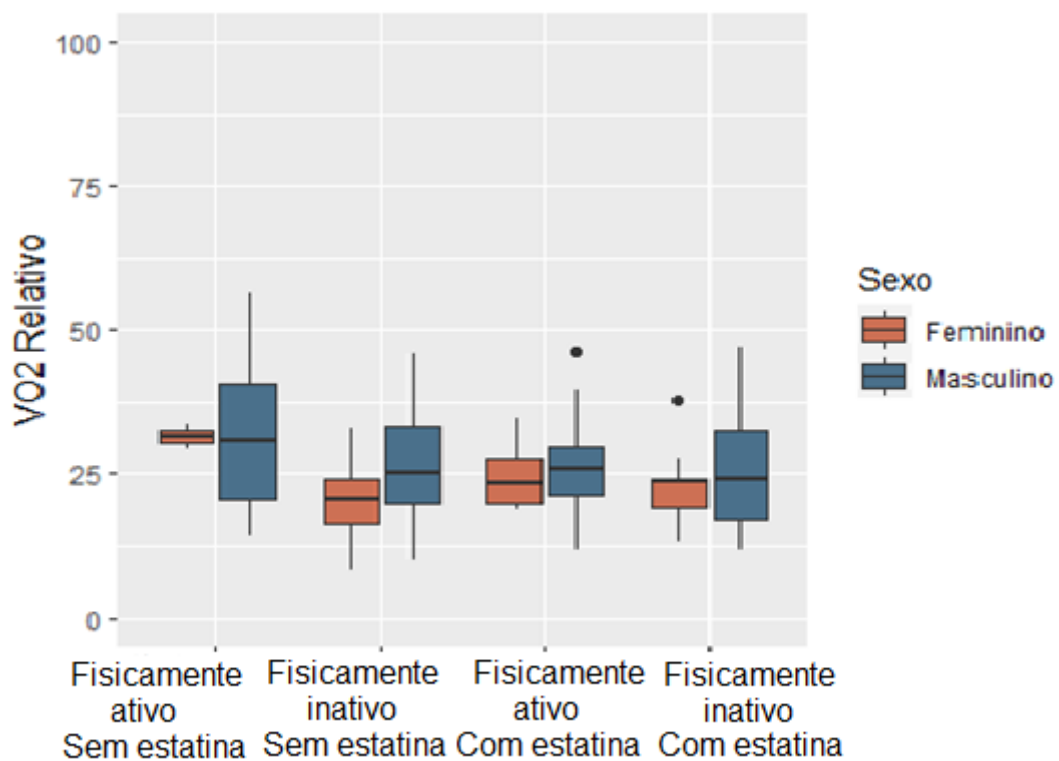


Figura 19 - Comparação entre os sexos com e sem o uso de estatinas, fisicamente ativos e fisicamente inativos nos pacientes com IC.

4 DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi investigar a associação do uso de estatinas sobre a capacidade cardiorrespiratória avaliada pelo VO_2 pico, por meio do teste cardiopulmonar máximo ao esforço em esteira ergométrica. Para determinar esta associação, duas populações foram incluídas - participantes sem disfunção cardíaca e pacientes com IC - que autorrelataram realizar ou não exercício físico aeróbio. Nossos principais achados mostram que - 1) Indivíduos sem disfunção ventricular, apresentam redução do VO_2 pico com a utilização de estatinas, e isso pode ser atenuado com a prática do exercício físico (>150 minutos/semana), 2) Além da estatina, outras variáveis também se associaram com redução significativa do VO_2 pico, incluindo a idade, sexo (mulheres), uso de betabloqueadores, antiarrítmicos e diabetes, 3) Nos pacientes com IC, não foi observado redução do VO_2 pico pela utilização de estatinas, 4) Na IC, outras variáveis se associaram com redução significativa do VO_2 pico, incluindo a idade, sexo (mulheres), antiarrítmicos e glicosídeos cardíacos, 5) Na IC, observamos que o maior volume semanal de exercício físico (>201 minutos/semana) foi associado com aumento significativo do VO_2 pico.

4.1 Participantes sem disfunção cardíaca

A utilização das estatinas pode influenciar negativamente na adaptação do VO_2 pico por diferentes mecanismos, seja diretamente na cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria, por aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, ou até mesmo pela mialgia que pode diminuir a aderência ao exercício físico. Além disso, pela ação direta das estatinas em reduzir a produção de colesterol, o qual auxilia na produção de vitamina D (10), alguns estudos sugerem uma associação entre os níveis desta vitamina com o VO_2 pico (63,64). Em um ensaio clínico randomizado em pacientes com diabetes que apresentavam deficiência de vitamina D (44), ficou demonstrado que o uso de sinvastatina atenuou o aumento do VO_2 pico após 12 semanas de treinamento físico. Neste estudo, os pesquisadores randomizaram 3 grupos-grupo A que recebeu sinvastatina (40 mg uma vez ao dia) mais placebo de vitamina D; grupo B que recebeu sinvastatina (40 mg uma vez ao dia) mais vitamina D (60.000 unidades uma vez por semana); grupo C que recebeu

vitamina D (60.000 unidades uma vez por semana) mais placebo de sinvastatina. Os resultados indicaram que a aptidão cardiorrespiratória diminuiu 8,4% após 12 semanas de terapia com sinvastatina. No entanto, quando a suplementação de vitamina D foi adicionada ao tratamento, o declínio na aptidão cardiorrespiratória foi significativamente reduzido para apenas 0,6%. Da mesma forma, o estudo constatou que o conteúdo mitocondrial do músculo esquelético diminuiu 3,6% com a terapia com sinvastatina, mas melhorou 12,1% com a suplementação de vitamina D, embora a diferença entre os dois grupos não tenha sido estatisticamente significativa. Além disso, o estudo constatou que a suplementação de vitamina D sozinha levou a um aumento significativo na aptidão cardiorrespiratória (7,1%) e no conteúdo mitocondrial do músculo esquelético (16,7%). No geral, esses resultados sugerem que a suplementação de vitamina D pode ajudar a prevenir o declínio na aptidão cardiorrespiratória e no conteúdo mitocondrial do músculo esquelético que pode ocorrer durante a terapia com sinvastatina. Em nosso estudo, não foi possível avaliarmos as concentrações séricas de vitamina D dos participantes e mais estudos são necessários para avaliar esta associação.

Ao comparar estudos que não apresentaram atenuação do VO_2 pico (65–67) com aqueles que demonstraram essa redução após o treinamento físico, foi observado que a inclusão de participantes diabéticos ou com síndrome metabólica (43,44,68) foi um critério comum. O diabetes pode aumentar o risco de complicações em relação ao VO_2 pico, devido às alterações negativas que a doença provoca no funcionamento energético do músculo esquelético, na mitocôndria e na diminuição da diferença arteriovenosa de oxigênio (69–71).

Podemos destacar também a influência da CoQ10, que pode apresentar diminuição durante a utilização das estatinas. Sua redução pode levar a disfunção mitocondrial e miopatia (28). A suplementação de CoQ10 pode contrapor os efeitos deletérios do uso de estatinas, como demonstrado em modelo experimental com uso de atorvastatina em ratos que tiveram redução da capacidade aeróbia através da distância percorrida em esteira e redução da atividade mitocondrial, mas essa redução foi revertida pela suplementação de CoQ10 (31). Além disso a utilização da CoQ10 pode melhorar o quadro de miopatia (72), podendo aumentar o desempenho físico e a aderência ao

exercício físico, assim como a maior adesão à terapia medicamentosa por parte de atletas que não podem prejudicar seu rendimento com dores musculares e outros efeitos adversos. Porém, estudos sobre a influência da CoQ10 em indivíduos que fazem uso de estatina e sua relação com o VO_2 pico ainda é pouco conhecida. Em um interessante estudo, Kuhlman e colaboradores (67) randomizaram 3 grupos para um programa de treinamento físico durante 8 semanas- sinvastatina + CoQ10, sinvastatina + placebo e placebo + placebo. A hipótese inicial era que a sinvastatina atenuasse a resposta ao treinamento físico como já demonstrado (43) e a que CoQ10 poderia reverter esse quadro. Entretanto, os 3 grupos apresentaram aumento significativo do VO_2 pico. Isso demonstra que a resposta da utilização de estatinas na atenuação do VO_2 pico frente ao treinamento físico parece ser extremamente complexa e com aspectos multifatoriais. É importante salientar as metodologias adotadas nos estudos, que inclui diferentes tempos de intervenção (variando de 8 à 16 semanas), variados estímulos de intensidade de treinamento, tipos e doses de estatinas que podem variar entre 10 a 80 mg/dia (43,44,65–68). Por fim, não podemos descartar os efeitos deletérios das estatinas nos processos mitocondriais e a influência de polimorfismos, gerando respostas adaptativas individuais (28).

O uso de betabloqueadores pode interferir negativamente no VO_2 pico (73,74) e essa associação tem relação com as diferentes categorias de betabloqueadores. O uso desta medicação pode levar à redução do débito cardíaco, afetando diretamente o VO_2 pico, independente do tipo utilizado. Os betabloqueadores não seletivos, como o propranolol (categoria 1), bloqueiam tanto os receptores beta-1 como os beta-2 adrenérgicos, agindo não somente no miocárdio, mas também os pulmões, músculo liso, vasos sanguíneos e outros órgãos. Por outro lado, os betabloqueadores cardiosseletivos, como o atenolol, metoprolol e bisoprolol (categoria 2), agem diretamente nos receptores beta-1 adrenérgicos. Já os betabloqueadores da categoria 3, como o carvedilol, apresentam efeito vasodilatador e aumentam a produção de óxido nítrico, por meio de ação antagonista ao receptor alfa-1 periférico (75). Em nosso estudo, observamos que o betabloqueador se associou a uma redução significativa do VO_2 pico na população sem disfunção cardíaca, em todas as categorias. Outra classe farmacológica que se associou com a diminuição do

VO_2 pico foram os antiarrítmicos compostos por propafenona, ivabradina e amiodarona. Por agir no controle do ritmo cardíaco essas drogas podem diminuir a frequência cardíaca e reduzir o débito cardíaco (47,76), levando à atenuação do VO_2 pico.

4.2 Pacientes com insuficiência cardíaca

Em relação aos pacientes com disfunção ventricular esquerda, no presente estudo denominado insuficiência cardíaca (IC), observamos resultados diferentes quando comparados a amostra sem disfunção cardíaca. A IC é uma doença crônica e complexa, com significativo prejuízo no débito cardíaco e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, levando a uma importante alteração muscular periférica, que influencia diretamente o VO_2 pico. É bem conhecido que a IC se caracteriza por uma mudança do metabolismo da fibra muscular levando a um mecanismo menos oxidativo e mais glicolítico, além da diminuição do tamanho das fibras musculares, da capilarização, assim como um prejuízo da função vascular e uma redução do volume mitocondrial. Portanto, embora as estatinas tenham efeitos adversos, eles parecem não ter influência negativa no VO_2 pico na IC, já que a própria doença está associada com um importante declínio da aptidão cardiorrespiratória (58). Esses dados corroboram os demais achados na literatura que também não encontraram efeitos adversos da utilização de estatinas em pacientes com IC ou reabilitação cardíaca (52,55). No estudo HF-ACTION (uma grande coorte de IC crônica), os pesquisadores não observaram evidência de interação do tratamento de estatinas e piora da capacidade aeróbia com o treinamento físico (55). Esses achados vão de encontro com nosso estudo, mostrando que as estatinas não exacerba a piora da capacidade cardiorrespiratória na IC. Interessantemente, nos pacientes com IC, o uso do betabloqueador (da categoria 2 e 3) foi associado a um pequeno aumento do VO_2 pico, o que justifica o uso desta droga e colabora clinicamente na melhora da capacidade funcional desta população. Uma meta-análise com 616 pacientes com IC analisou a influência dos betabloqueadores no VO_2 pico de acordo com a categoria e também não encontrou diminuição no VO_2 pico, corroborando nossos dados (77).

Duas classes farmacológicas mostraram uma associação com a redução do VO_2 pico em pacientes com IC- os antiarrítmicos e os glicosídeos cardíacos, compostos pela digoxina em nossa amostra. Pelo mecanismo fisiológico, seria esperado que o glicosídeo aumentasse o VO_2 pico em pacientes com disfunção sistólica, já que ele pode melhorar o volume sistólico que está prejudicado nestes pacientes. No entanto, em nosso estudo, observamos o oposto, possivelmente devido à diminuição da frequência cardíaca causada pelo fármaco ou à respostas individuais, como já evidenciado na literatura (78). Não podemos descartar a hipótese de que o glicosídeo possa ser apenas um marcador de pacientes com pior função miocárdica ou que, por mecanismos desconhecidos, influencie negativamente o VO_2 pico em pacientes com IC durante o esforço. A literatura que avaliou o uso da digoxina durante o teste cardiopulmonar é limitada.

4.3 Limitações

Por se tratar de um estudo utilizando um grande banco de dados, optamos por excluir qualquer registro que nos trouxesse dúvida em relação ao tipo de exercício praticado, medicamentos utilizados e demais condições clínicas, o que reduziu a nossa amostra inicial. Após analisar e explorar os resultados, não conseguimos analisar a relação entre as estatinas da classe lipofílica e hidrofílica, já que majoritariamente os dados se referem a classe lipofílica. Neste caso, os modelos estatísticos construídos não foram adequados para este objetivo. Devido a insuficiência de informações também não foi possível levantar a dosagem farmacológica, assim como o período da utilização das estatinas, por isso optamos por utilizar o teste cardiopulmonar mais recente em caso de mais de um registro do mesmo paciente.

4.4 Perspectivas futuras

Estudos randomizados e controlados por placebo são necessários para avaliar o real efeito de interação das estatinas sobre a capacidade cardiorrespiratória, bem como, possíveis mecanismos envolvidos nesta relação. Novos estudos com diferentes populações, diferentes tipos de treinamento físico, intensidade e tempo de acompanhamento também são necessários. É fundamental conhecermos os efeitos adversos das estatinas e

como medidas não farmacológicas, como exercício físico, podem ajudar a reduzir estes impactos.

5 CONCLUSÃO

O uso da estatina foi associado com um menor VO_2 pico na população sem disfunção cardíaca, mas não entre os pacientes com IC. Além disso, o VO_2 pico também foi influenciado pela idade, sexo, diabetes, o uso de betabloqueadores e menores níveis de atividade física (menos que 150 minutos/semana) entre os participantes sem disfunção cardíaca. Idade, sexo, o uso de antiarrítmicos e inotrópicos cardíacos também foram associados a um menor VO_2 pico entre os pacientes com IC. Nosso estudo sugere que em indivíduos sem disfunção cardíaca e em uso de estatinas, o volume de exercício físico pode atenuar a perda do VO_2 pico, principalmente com volumes acima de 150 minutos por semana.

REFERÊNCIAS

1. McClellan M, Brown N, Califf RM, Warner JJ. Call to Action: Urgent Challenges in Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 26 de fevereiro de 2019;139(9):e44–54.
2. Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. julho de 2017;14(7):401–11.
3. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 16 de agosto de 2019;5(1):56.
4. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 26 de janeiro de 2016;133(4):447–54.
5. Faludi AA, Izar MC de O, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. julho de 2017;109(2 Supl 1):1–76.
6. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*. 1º de dezembro de 1984;25(12):1277–94.
7. Ko CW, Qu J, Black DD, Tso P. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. março de 2020;17(3):169–83.
8. Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol*. abril de 2012;56(4):952–64.
9. Goldstein JL, Brown MS. Lipoprotein receptors and the control of plasma LDL cholesterol levels. *Eur Heart J*. julho de 1992;13 Suppl B:34–6.
10. Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol*. fevereiro de 2008;9(2):125–38.
11. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet Lond Engl*. 16 de agosto de 2014;384(9943):618–25.
12. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res*. 10 de maio de 2019;124(10):1505–18.
13. Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. maio de 2019;16(5):305–18.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1º de janeiro de 2020;41(1):111–88.

15. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 12 de fevereiro de 2008;117(6):743–53.
16. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 20 de novembro de 2018;320(19):2020–8.
17. Byrne P, Demasi M, Jones M, Smith SM, O'Brien KK, DuBroff R. Evaluating the Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 1º de maio de 2022;182(5):474–81.
18. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2 de fevereiro de 2019;393(10170):407–15.
19. Azemawah V, Movahed MR, Centuori P, Penaflor R, Riel PL, Situ S, et al. State of the Art Comprehensive Review of Individual Statins, Their Differences, Pharmacology, and Clinical Implications. *Cardiovasc Drugs Ther*. outubro de 2019;33(5):625–39.
20. Gazerro P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev*. janeiro de 2012;64(1):102–46.
21. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010;86(5):484–93.
22. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol*. dezembro de 2018;15(12):757–69.
23. Bouitbir J, Charles AL, Echaniz-Laguna A, Kindo M, Daussin F, Auwerx J, et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: a “mitohormesis” mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur Heart J*. junho de 2012;33(11):1397–407.
24. van Diemen MPJ, Berends CL, Akram N, Wezel J, Teeuwisse WM, Mik BG, et al. Validation of a pharmacological model for mitochondrial dysfunction in healthy subjects using simvastatin: A randomized placebo-controlled proof-of-pharmacology study. *Eur J Pharmacol*. 15 de novembro de 2017;815:290–7.
25. Dohlmann TL, Morville T, Kuhlman AB, Chrøis KM, Helge JW, Dela F, et al. Statin Treatment Decreases Mitochondrial Respiration But Muscle Coenzyme Q10 Levels Are Unaltered: The LIFESTAT Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1º de julho de 2019;104(7):2501–8.
26. Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Conn CA, Trujillo KA. Ubiquinol rescues simvastatin-suppression of mitochondrial content, function and metabolism: implications for statin-induced rhabdomyolysis. *Eur J Pharmacol*. 5 de julho de 2013;711(1–3):1–9.

27. Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, Hansen CN, Bang LE, Bundgaard H, et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 8 de janeiro de 2013;61(1):44–53.
28. Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, Bo S, Banach M, Pirro M, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. abril de 2021;12(2):237–51.
29. Murlasits Z, Radák Z. The effects of statin medications on aerobic exercise capacity and training adaptations. *Sports Med Auckl NZ*. novembro de 2014;44(11):1519–30.
30. Broniarek I, Jarmuszkiewicz W. Atorvastatin affects negatively respiratory function of isolated endothelial mitochondria. *Arch Biochem Biophys*. 1^o de janeiro de 2018;637:64–72.
31. Muraki A, Miyashita K, Mitsuishi M, Tamaki M, Tanaka K, Itoh H. Coenzyme Q10 reverses mitochondrial dysfunction in atorvastatin-treated mice and increases exercise endurance. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. agosto de 2012;113(3):479–86.
32. Stamatakis E, Koster A, Mork PJ. Cardiorespiratory Fitness and Long-Term Mortality: Targeting the Least Fit With Incidental Physical Activity. *J Am Coll Cardiol*. 28 de agosto de 2018;72(9):996–8.
33. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 13 de dezembro de 2016;134(24):e653–99.
34. Wasserman K. Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange. *Chest*. outubro de 1997;112(4):1091–101.
35. Bowtell JL, Marwood S, Bruce M, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. Tricarboxylic acid cycle intermediate pool size: functional importance for oxidative metabolism in exercising human skeletal muscle. *Sports Med Auckl NZ*. 2007;37(12):1071–88.
36. Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab*. setembro de 2020;2(9):817–28.
37. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician’s Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 13 de julho de 2010;122(2):191–225.
38. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, et al. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation*. 5 de abril de 2011;123(13):1377–83.
39. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in

- healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 20 de maio de 2009;301(19):2024–35.
40. Mandsager K, Harb S, Cremer P, Phelan D, Nissen SE, Jaber W. Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing. *JAMA Netw Open*. 5 de outubro de 2018;1(6):e183605.
 41. Davidson T, Vainshelboim B, Kokkinos P, Myers J, Ross R. Cardiorespiratory fitness versus physical activity as predictors of all-cause mortality in men. *Am Heart J*. fevereiro de 2018;196:156–62.
 42. Vanhees L, Fagard R, Thijs L, Amery A. Prognostic value of training-induced change in peak exercise capacity in patients with myocardial infarcts and patients with coronary bypass surgery. *Am J Cardiol*. 15 de novembro de 1995;76(14):1014–9.
 43. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol*. 20 de agosto de 2013;62(8):709–14.
 44. Singla M, Rastogi A, Aggarwal AN, Bhat OM, Badal D, Bhansali A. Vitamin D supplementation improves simvastatin-mediated decline in exercise performance: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Diabetes*. dezembro de 2017;9(12):1100–6.
 45. Bahls M, Groß S, Ittermann T, Busch R, Gläser S, Ewert R, et al. Statins are related to impaired exercise capacity in males but not females. *PloS One*. 2017;12(6):e0179534.
 46. Gui YJ, Liao CX, Liu Q, Guo Y, Yang T, Chen JY, et al. Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. junho de 2017;24(9):907–16.
 47. Bertero E, Heusch G, Münzel T, Maack C. A pathophysiological compass to personalize antianginal drug treatment. *Nat Rev Cardiol*. dezembro de 2021;18(12):838–52.
 48. Martín-Rodríguez S, de Pablos-Velasco P, Calbet J a. L. Mitochondrial Complex I Inhibition by Metformin: Drug-Exercise Interactions. *Trends Endocrinol Metab TEM*. abril de 2020;31(4):269–71.
 49. Allard NAE, Schirris TJJ, Verheggen RJ, Russel FGM, Rodenburg RJ, Smeitink JAM, et al. Statins Affect Skeletal Muscle Performance: Evidence for Disturbances in Energy Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1º de janeiro de 2018;103(1):75–84.
 50. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 1º de janeiro de 2013;127(1):96–103.

51. Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Iwasaki Y, Sumida H, Tanaka T, et al. Rosuvastatin combined with regular exercise preserves coenzyme Q10 levels associated with a significant increase in high-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. julho de 2011;217(1):158–64.
52. Rengo JL, Savage PD, Toth MJ, Ades PA. Statin therapy does not attenuate exercise training response in cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 20 de maio de 2014;63(19):2050–1.
53. Asping M, Stride N, Sjøgaard D, Dohlmann TL, Helge JW, Dela F, et al. The effects of 2 weeks of statin treatment on mitochondrial respiratory capacity in middle-aged males: the LIFESTAT study. *Eur J Clin Pharmacol*. junho de 2017;73(6):679–87.
54. Traustadóttir T, Stock AA, Harman SM. High-dose statin use does not impair aerobic capacity or skeletal muscle function in older adults. *Age Dordr Neth*. dezembro de 2008;30(4):283–91.
55. Kelly JP, Dunning A, Schulte PJ, Fiuzat M, Leifer ES, Fleg JL, et al. Statins and Exercise Training Response in Heart Failure Patients: Insights From HF-ACTION. *JACC Heart Fail*. agosto de 2016;4(8):617–24.
56. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 de setembro de 2021;42(36):3599–726.
57. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. setembro de 2018;111(3):436–539.
58. Nyberg M, Jones AM. Matching of O₂ Utilization and O₂ Delivery in Contracting Skeletal Muscle in Health, Aging, and Heart Failure. *Front Physiol*. 2022;13:898395.
59. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 23 de março de 2021;77(11):1454–69.
60. Carvalho T de, Milani M, Ferraz AS, Silveira AD da, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Brazilian Cardiovascular Rehabilitation Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 1º de junho de 2020;114(5):943–87.
61. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol*. junho de 2017;14(6):323–41.
62. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 20 de outubro de 2007;335(7624):806–8.

63. Marawan A, Kurbanova N, Qayyum R. Association between serum vitamin D levels and cardiorespiratory fitness in the adult population of the USA. *Eur J Prev Cardiol.* maio de 2019;26(7):750–5.
64. Kaul A, Gläser S, Hannemann A, Schäper C, Nauck M, Felix SB, et al. Vitamin D is associated with cardiopulmonary exercise capacity: results of two independent cohorts of healthy adults. *Br J Nutr.* 14 de fevereiro de 2016;115(3):500–8.
65. Allard NAE, Janssen L, Aussieker T, Stoffels AAF, Rodenburg RJ, Assendelft WJJ, et al. Moderate Intensity Exercise Training Improves Skeletal Muscle Performance in Symptomatic and Asymptomatic Statin Users. *J Am Coll Cardiol.* 23 de novembro de 2021;78(21):2023–37.
66. Slade JM, Abela GS, Rozman M, McClowry RJ, Hurley D, Forbes SC, et al. The impact of statin therapy and aerobic exercise training on skeletal muscle and whole-body aerobic capacity. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract.* maio de 2021;5:100028.
67. Kuhlman AB, Mikkelsen LB, Regnersgaard S, Heinrichsen S, Nielsen FH, Frandsen J, et al. The effect of 8 weeks of physical training on muscle performance and maximal fat oxidation rates in patients treated with simvastatin and coenzyme Q10 supplementation. *J Physiol.* fevereiro de 2022;600(3):569–81.
68. Morales-Palomo F, Ramirez-Jimenez M, Ortega JF, Moreno-Cabañas A, Mora-Rodriguez R. Exercise Training Adaptations in Metabolic Syndrome Individuals on Chronic Statin Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1º de abril de 2020;105(4):dgz304.
69. Eshima H. Influence of Obesity and Type 2 Diabetes on Calcium Handling by Skeletal Muscle: Spotlight on the Sarcoplasmic Reticulum and Mitochondria. *Front Physiol.* 2021;12:758316.
70. Hesselink MKC, Schrauwen-Hinderling V, Schrauwen P. Skeletal muscle mitochondria as a target to prevent or treat type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* novembro de 2016;12(11):633–45.
71. Baldi JC, Aoina JL, Oxenham HC, Bagg W, Doughty RN. Reduced exercise arteriovenous O₂ difference in Type 2 diabetes. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. março de 2003;94(3):1033–8.
72. Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Gao ZY, Shi DZ. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2 de outubro de 2018;7(19):e009835.
73. Kalis JK, Freund BJ, Joyner MJ, Jilka SM, Nittolo J, Wilmore JH. Effect of beta-blockade on the drift in O₂ consumption during prolonged exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. fevereiro de 1988;64(2):753–8.
74. Mitchell BL, Davison K, Parfitt G, Spedding S, Eston RG. Physiological and Perceived Exertion Responses during Exercise: Effect of β -blockade. *Med Sci Sports Exerc.* abril de 2019;51(4):782–91.

75. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* março de 2021;116(3):516–658.
76. Mason PK, DiMarco JP. New pharmacological agents for arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* outubro de 2009;2(5):588–97.
77. Montero D, Flammer AJ. Effect of Beta-blocker Treatment on $\dot{V}O_2$ peak in Patients with Heart Failure. *Med Sci Sports Exerc.* maio de 2018;50(5):889–96.
78. Fleg JL, Rothfeld B, Gottlieb SH. Effect of maintenance digoxin therapy on aerobic performance and exercise left ventricular function in mild to moderate heart failure due to coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 1º de março de 1991;17(3):743–51.

APÊNDICES

APÊNDICE A- Tabela completa de variáveis numéricas dos participantes sem IC

	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	min	IQR (1%)	IQR (5%)	IQR (20%)	IQR (25%)	MEDIANA	IQR (75%)	IQR (90%)	IQR (95%)	IQR (99%)	max
Idade (anos)	4941	41,46	13,67	18,00	18,00	22,00	25,00	31,00	39,00	50,00	61,00	67,00	77,00	89,00
Altura (cm)	4941	171,64	9,03	143,00	150,00	156,00	159,00	166,00	172,00	178,00	183,00	185,00	191,00	204,00
Peso (kg)	4941	67,22	7,17	46,20	50,40	53,90	56,30	62,70	68,60	72,50	75,80	77,10	81,00	89,50
IMC (kg/m ²)	4941	22,75	0,61	20,30	21,24	21,61	21,87	22,35	22,88	23,19	23,41	23,54	23,79	24,10
QR Pico	4941	1,20	0,07	1,08	1,10	1,10	1,11	1,14	1,18	1,24	1,30	1,34	1,42	1,64
FC repouso (bpm)	4420	74,90	13,89	36,00	48,00	55,00	58,00	65,00	74,00	84,00	93,00	99,00	112,81	167,00
FC LA (bpm)	4623	128,61	19,99	14,00	79,22	94,00	102,00	115,00	130,00	142,00	154,00	160,00	170,00	185,00
FC pico (bpm)	4646	172,48	20,09	7,00	102,45	130,25	145,50	165,00	177,00	185,00	193,00	195,00	203,00	225,00
VO ₂ LA (L/min)	4903	1877,19	650,47	135,00	717,04	966,10	1106,20	1397,00	1799,00	2286,00	2773,80	3079,90	3682,62	4551,00
LA (%)	4903	60,12	10,91	3,00	37,00	43,00	47,00	52,00	60,00	68,00	74,00	78,00	85,98	115,00
VO ₂ pico absoluto (mL/min)	4941	3137,14	927,00	762,00	1134,60	1596,00	1850,00	2408,00	3239,00	3832,00	4256,00	4541,00	5105,60	5936,00
VO ₂ pico relativo (mL/kg/min)	4941	46,19	11,35	11,80	19,73	26,28	30,43	38,31	47,11	54,23	60,12	63,70	70,80	85,78
Hemoglobina (g/dL)	343	14,74	1,37	8,50	11,04	12,31	13,10	13,80	15,00	15,65	16,28	16,80	17,62	18,10
Glicose (mg/dL)	339	103,15	21,01	76,00	79,00	83,00	87,00	92,00	98,00	107,00	122,00	135,50	203,92	239,00
Hemoglobina glicada (%)	237	5,74	0,69	4,60	4,90	5,00	5,20	5,40	5,60	5,90	6,30	6,80	8,09	11,70
Colesterol (mg/dL)	337	181,30	39,54	92,00	98,72	119,60	129,00	154,00	180,00	206,00	230,40	249,20	279,76	311,00
HDL	337	53,25	14,87	11,00	28,00	33,00	36,60	43,00	51,00	63,00	72,00	79,20	95,00	124,00

(mg/dL)														
LDL (mg/dL)	332	107,48	33,26	38,00	45,00	55,00	63,10	83,75	105,00	132,00	153,00	160,90	182,07	235,00
Triglicéridos (mg/dL)	337	99,73	55,40	25,00	29,00	43,60	50,00	61,00	85,00	122,00	167,40	200,60	293,92	371,00
Sódio (mmol/L)	330	140,26	2,26	132,00	135,00	136,00	137,00	139,00	140,00	142,00	143,00	143,55	145,00	149,00
Potássio (mmol/L)	330	4,39	0,37	3,10	3,60	3,80	4,00	4,20	4,35	4,60	4,90	5,00	5,40	5,60
Creatinina (mg/dL)	343	1,01	0,23	0,54	0,62	0,70	0,75	0,89	0,99	1,11	1,25	1,37	1,70	2,80
Ureia (mg/dL)	335	36,70	11,15	17,00	18,34	22,00	25,00	29,00	35,00	42,00	49,00	56,30	72,32	96,00
TFG (mL/min/1,73m²)	335	59,29	3,98	11,00	41,74	57,40	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
TGO (U/L)	309	31,59	58,71	11,00	13,00	15,00	17,00	21,00	25,00	30,00	38,00	49,60	92,84	934,00
TGP (U/L)	310	41,50	22,41	18,00	18,09	22,00	24,00	31,00	38,50	47,00	58,00	68,55	88,73	295,00
CPK (U/L)	283	222,43	481,18	11,00	35,82	49,10	64,20	92,00	143,00	241,00	424,40	519,80	1004,46	7781,00
FEVE Teicholz (%)	300	65,42	4,10	54,00	56,00	58,95	60,00	63,00	65,50	68,00	70,00	72,00	76,00	83,00

Legenda: N- amostra; IMC- índice de massa corpórea; QR Pico- quociente respiratório pico; FC repouso- frequência cardíaca de repouso; FC LA- frequência cardíaca no primeiro limiar; FC pico- frequência cardíaca pico; VO₂ LA- consumo de oxigênio no primeiro limiar; LA- primeiro limiar; VO₂ pico absoluto- consumo de oxigênio pico absoluto; VO₂ pico relativo- consumo de oxigênio pico relativo; HDL- lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; TFG- taxa de filtração glomerular; TGO- transaminase glutâmico oxalacética; TGP- transaminase glutâmico pirúvica; CPK- creatinofosfoquinase; FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

APÊNDICE B- Tabela completa de variáveis numéricas de pacientes com IC

	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	min	IQR (1%)	IQR (5%)	IQR (20%)	IQR (25%)	MEDIANA	IQR (75%)	IQR (90%)	IQR (95%)	IQR (99%)	max
Idade (anos)	567	51,97	12,95	18,00	21,66	29,00	33,00	44,00	54,00	61,00	67,00	71,00	78,34	81,00
Altura (cm)	567	168,87	9,54	145,00	149,00	153,00	156,00	163,00	169,00	175,00	181,00	183,00	190,00	217,00
Peso (kg)	567	65,44	7,42	47,40	49,80	52,10	54,02	60,40	65,90	70,50	74,50	75,80	79,90	98,00
IMC (kg/m²)	567	22,88	0,62	20,53	21,48	21,74	21,95	22,41	23,02	23,35	23,54	23,69	23,87	24,04
QR Pico	567	1,17	0,06	1,10	1,10	1,10	1,11	1,12	1,15	1,20	1,26	1,29	1,35	1,49
FC repouso (bpm)	520	72,20	12,66	46,00	48,19	54,95	58,00	63,00	70,00	79,00	89,00	94,05	107,81	126,00
FC LA (bpm)	533	104,85	19,27	60,00	66,64	75,00	82,00	91,00	104,00	118,00	129,00	137,80	159,68	166,00
FC pico (bpm)	545	134,01	28,54	60,00	76,88	87,00	94,40	114,00	134,00	153,00	172,60	181,00	200,00	240,00
VO₂ LA (L/min)	554	1164,97	423,93	272,00	402,12	580,25	682,70	854,00	1107,00	1430,25	1699,30	1858,90	2508,11	3020,00
LA (%)	554	69,21	10,82	27,00	46,53	52,00	56,00	62,00	69,00	77,00	83,00	85,35	94,47	106,00
VO₂ absoluto pico (mL/min)	567	1693,79	659,76	387,00	513,32	827,90	949,60	1195,00	1591,00	2088,50	2589,40	2948,10	3540,92	4091,00
VO₂ relativo pico (mL/kg/min)	567	25,66	8,78	5,64	9,07	13,14	15,17	18,94	25,02	30,87	37,58	41,30	48,34	57,46
Hemoglobina (g/dL)	131	13,74	1,66	9,20	9,65	10,85	11,50	12,70	13,80	14,75	15,90	16,30	17,38	17,90
Glicose (mg/dL)	127	128,53	64,70	79,00	80,26	86,30	90,00	95,00	106,00	124,50	197,00	272,20	378,06	465,00
Hemoglobina glicada (%)	124	6,26	1,53	4,60	4,67	5,10	5,20	5,50	5,80	6,30	7,68	9,79	13,05	14,10
Colesterol (mg/dL)	127	172,21	46,04	76,00	87,04	104,30	116,40	138,50	172,00	198,00	233,00	255,90	286,10	324,00
HDL (mg/dL)	127	43,31	11,86	20,00	23,00	27,00	31,00	35,00	41,00	51,00	59,40	65,40	73,96	85,00
LDL (mg/dL)	126	100,83	38,07	34,00	38,00	46,00	58,00	71,00	98,50	124,00	154,50	176,75	193,75	199,00
Triglicérides (mg/dL)	127	145,88	103,05	30,00	34,30	50,60	57,00	80,50	120,00	172,50	263,00	349,00	527,36	684,00
Sódio (mmol/L)	131	138,54	2,99	128,00	130,30	133,00	135,00	137,00	139,00	140,00	142,00	142,50	144,40	146,00
Potássio	131	4,52	0,54	3,20	3,33	3,80	4,00	4,20	4,50	4,80	5,10	5,35	6,21	6,80

(mmol/L)														
Creatinina (mg/dL)	131	1,44	1,45	0,53	0,69	0,81	0,87	0,96	1,14	1,48	1,82	2,01	9,25	13,31
Ureia (mg/dL)	131	48,63	25,17	20,00	21,00	25,00	28,00	34,00	41,00	57,50	71,00	98,00	155,70	185,00
TFG (mL/min/1,73 m²)	131	54,53	10,63	5,00	7,80	38,00	43,00	51,50	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
BNP (pg/ml)	115	367,05	572,83	2,00	5,42	12,00	18,00	70,50	189,00	402,50	813,20	1210,20	2967,62	3711,00
TGO (U/L)	125	32,18	40,36	11,00	11,72	15,00	16,40	20,00	24,00	31,00	43,00	50,60	224,32	385,00
TGP (U/L)	125	40,22	24,42	11,00	14,72	19,00	22,00	26,00	33,00	46,00	66,60	74,00	136,12	191,00
CPK (U/L)	126	153,88	205,06	37,00	39,50	50,75	59,00	72,00	98,50	138,75	228,00	410,75	1283,50	1457,00
FEVE Teicholz (%)	125	35,90	10,01	18,00	19,24	21,00	22,40	27,00	37,00	43,00	49,60	52,80	54,76	55,00

Legenda: N- amostra; IMC- índice de massa corpórea; QR Pico- quociente respiratório pico; FC repouso- frequência cardíaca de repouso; FC LA- frequência cardíaca no primeiro limiar; FC pico- frequência cardíaca pico; VO₂ LA- consumo de oxigênio no primeiro limiar; LA- primeiro limiar; VO₂ pico absoluto- consumo de oxigênio pico absoluto; VO₂ pico relativo- consumo de oxigênio pico relativo; HDL- lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; TFG- taxa de filtração glomerular; TGO- transaminase glutâmico oxalacética; TGP- transaminase glutâmico pirúvica; CPK- creatinofosfoquinase; FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

APÊNDICE C – Diferença de tempo entre o teste cardiopulmonar e os exames clínicos

EXAME	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	Min	IQR 25%	IQR 75%	Max
ECOCARDIOGRAMA	146	880,71	1018,55	0,00	211,00	1126,75	6295,00
GLICOSE	155	1072,87	1143,18	0,00	297,50	1326,50	6448,00
HEMOGLOBINA GLICADA	121	947,21	1120,25	0,00	175,00	1186,00	6448,00
COLESTEROL	156	963,21	1042,97	17,00	226,00	1191,25	6448,00
HDL	160	1045,81	1109,88	17,00	243,25	1306,75	6448,00
LDL	152	1010,88	995,09	17,00	278,50	1276,00	4076,00
TRIGLICERIDES	162	995,21	1076,68	17,00	231,00	1251,25	6448,00
SODIO	152	1132,26	1215,98	0,00	279,25	1463,75	6363,00
POTASSIO	162	1099,45	1201,02	0,00	238,75	1489,25	6363,00
CREATININA	153	1081,97	1228,70	0,00	229,00	1344,00	6363,00
UREIA	154	1056,86	1187,62	0,00	231,00	1308,25	5811,00
GLOMERULAR	152	1246,99	1258,77	0,00	295,75	1766,75	5944,00
BNP	52	917,96	905,94	36,00	276,25	1407,75	3620,00
TGO	140	1023,64	1080,37	0,00	296,50	1257,75	6363,00
TGP	137	1042,80	900,24	29,00	346,00	1425,00	3727,00
CPK	148	1043,64	1186,60	0,00	206,50	1279,50	5911,00