



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

JOSÉ DAVID GONZÁLEZ CÁRDENAS

**EFEITO DO USO DE ESTATINAS SOBRE PARÂMETROS  
DEFINIDORES DA SARCOPENIA EM PESSOAS VIVENDO  
COM HIV**

---

Londrina  
2021

JOSÉ DAVID GONZÁLEZ CÁRDENAS

**EFEITO DO USO DE ESTATINAS SOBRE PARÂMETROS  
DEFINIDORES DA SARCOPENIA EM PESSOAS VIVENDO  
COM HIV**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Deminice.

Londrina  
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

- J83 Cárdenas, Jose David González .  
Efeito do uso de estatinas sobre parâmetros definidores da sarcopenia em pessoas vivendo com HIV / Jose David González Cárdenas. - Londrina, 2021. 62 f.  
  
Orientador: Rafael Deminice.  
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2021.  
Inclui bibliografia.  
  
1. HIV - Tese. 2. Sarcopenia - Tese. 3. Estatinas - Tese. 4. Colesterol - Tese. I. Deminice, Rafael. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

JOSÉ DAVID GONZÁLEZ CÁRDENAS

**EFEITO DO USO DE ESTATINAS SOBRE PARÂMETROS  
DEFINIDORES DA SARCOPENIA EM PESSOAS VIVENDO  
COM HIV**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Rafael Deminice  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Edilson Serpeloni Cyrino  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro.  
Universidade de São Paulo - USP

Londrina, 03 de junho de 2021.

Dedico este trabalho a minha família, pelo carinho, educação e pelas oportunidades que me proporcionaram, principalmente pela ajuda e conforto, quando necessários.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aqui algumas pessoas que foram importantes para o desenvolvimento deste trabalho durante o curso de Mestrado.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rafael Deminice, principalmente pela dedicação, orientação, ensinamentos e ajuda no desenvolvimento do trabalho.

Aos funcionários do Centro Integrado de Doenças Infecciosas de Londrina e do Hospital das Clínicas da UEL, por permitir a captação de recursos, recrutamento dos participantes e várias outras coisas no desenvolvimento do estudo.

Aos participantes do estudo, que tiveram disposição para participar e sempre com muita força de vontade contribuíram para o estudo ser feito. Sem eles, nada teria acontecido.

Aos colegas membros do laboratório de Bioquímica do exercício, que acompanharam o planejamento nas diferentes fases do estudo, pelo companheirismo, convivência e ensinamentos.

À CAPES e à OEA pelo auxílio financeiro, que me permitiu levar assim os estudos no Brasil, e conseguir chegar até aqui.

**OBRIGADO!**

GONZÁLEZ, David. **Efeito do uso de estatinas sobre parâmetros definidores da sarcopenia em pessoas vivendo com HIV**. 2021. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2021.

## RESUMO

**Introdução:** As taxas de prevalência de dislipidemia, em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), são elevadas, sendo que parte dessa condição está associada ao uso da terapia antirretroviral (TARV), que conjuntamente com o aumento da inflamação e imunossupressão causada pela infecção crônica do HIV, contribuem para um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV), sendo uma das causas de mortalidade em PVHIV. Para o tratamento é necessário a administração de medicamentos hipolipidêmicos, amplamente utilizados para tratar as dislipidemias em PVHIV, que tem demonstrado causar inúmeros efeitos adversos, como problemas musculares, mialgias, miopatias e rabdomiólise que podem levar ao desenvolvimento da sarcopenia, que tem uma prevalência de 24,1% em PVHIV; na atualidade a relação entre PVHIV, estatinas e sarcopenia é pouco estudada. **Objetivos:** Analisar os efeitos do uso de estatinas sobre parâmetros definidores da sarcopenia em PVHIV. **Método:** Estudo transversal composto por uma amostra final foi composta por 366 pessoas (189 homens e 177 mulheres) com idade média de  $47,90 \pm 11,93$  anos, índice de massa corporal de  $26,33 \pm 5,54$  kg/m<sup>2</sup>. 68 apresentavam dislipidemias e 54 usavam estatinas, que foram comparadas com um grupo de PVHIV sem dislipidemia. Os participantes foram convidados voluntariamente a participar do estudo onde foram coletados: dados sociodemográficos, antropométricos, dados para obtenção da bioimpedância (análise da massa muscular), dinamometria (análise da força muscular), dados para obtenção da bateria de testes SPPB (análise da função física: equilíbrio, força de membros inferiores e velocidade na marcha), dados para obtenção da densitometria óssea (DXA) e dinamometria isocinética. Os participantes foram avaliados segundo o algoritmo proposto pelo *European Working Group of Sarcopenia in Older People*, para determinar a sarcopenia, o diagnóstico de dislipidemia foi determinado pelos dados de diagnóstico no prontuário das pessoas. **Resultados:** Não houve diferença entre o IMC dos grupos estatina, ( $28,64 \pm 6,23$  kg/m<sup>2</sup>), em relação a PVHIV sem uso de estatinas ( $26,78 \pm 5,68$  kg/m<sup>2</sup>); 37,1% dos participantes usava sinvastatina (n=20), 53,7% com uso de atorvastatina (n=29), e 9,2% com outras medicações (n=5), se observou diferença significativa ( $P \leq 0,05$ ) no IMC, entre PVHIV do sexo masculino com uso de estatinas e PVHIV do sexo masculino que não usavam estatinas. **Conclusão:** A redução de massa muscular e a sarcopenia, são problemas que ocorrem com frequência na população HIV em uma idade precoce. Sua etiologia é multifatorial, mas os resultados indicam que o uso de estatinas em PVHIV com uso da TARV, não diminuiu a o tecido muscular, comparado com PVHIV sem uso de estatinas.

**Palavras-chave:** dislipidemia; sarcopenia; HIV.

GONZALEZ, David. **Effect of statin use on sarcopenia defining parameters in people living with HIV**. 2021. 62 p. Dissertation (Masters in Health Sciences) – State University of Londrina, Londrina. 2021.

## ABSTRACT

**Background:** Dyslipidemia prevalence rates in people living with HIV (PLHIV) are high, part of this condition is associated with the use of antiretroviral therapy (ART); ART and chronic infection of HIV together increases in inflammation and immunosuppression, contributing to an increased risk of developing cardiovascular disease (CVD), that is one of the causes of mortality in PLHIV. Treatment requires the administration of lipid-lowering drugs that are widely used to treat HIV dyslipidemia, which have been shown to cause numerous adverse effects, such as muscle problems, myalgia, myopathies, rhabdomyolysis that can lead to the development of sarcopenia, which has a prevalence of 24.1% in PLHIV; There are currently no studies linking HIV, statins, and sarcopenia. **Objectives:** To analyze the effects of statin usage on sarcopenia hallmarks, strength, muscle mass and physical function parameters in PLHIV. **Methods:** Cross-sectional study, with a final sample consisted of 366 people (189 men and 177 women) with an average age of  $47.90 \pm 11.93$  years, body mass index of  $26.33 \pm 5.54$  kg/m<sup>2</sup>). 69 persons had dyslipidemia and 54 used statins, which were compared to a group of HIV without dyslipidemia. People were voluntarily invited to participate in the study where were collected: sociodemographic data, anthropometric, bioimpedance (muscle mass analysis), dynamometer (muscle strength analysis), battery of SPPB tests (physical function analysis: balance, lower limb strength and gait speed), bone densitometry (DXA) and isokinetic dynamometer. The participants were evaluated according to the algorithm proposed by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2), to determine sarcopenia, the diagnosis of dyslipidemia was determined by the diagnostic data in the clinical histories of people. **Results:** the 54 PLHIV with statin use had the same Lean Mass and Fat Free mass, compared with PLHIV without statin use, 37.1% with simvastatin (n=20), 53.7% with atorvastatin (n=29), 9.2% with other drugs (n=5), there was a significant difference ( $P \leq 0.05$ ) in fat-free and lean mass between statin-using HIV and non-statin-using HIV. **Conclusions:** Reduced muscle mass and sarcopenia are problems that frequently occur in the HIV population at an early age. Its etiology is multifactorial, but the results indicate that the use of statins in PLHIV with the use of ART did not decrease muscle tissue, compared with PLHIV without the use of statins.

**Key words:** dyslipidemia; sarcopenia; HIV; muscle wasting; strength loss; atorvastatin; people living with HIV.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Características gerais dos participantes.....	36
<b>Tabela 2 -</b>	Características determinantes de sarcopenia em PVHIV com e sem uso de estatinas .....	37
<b>Tabela 3 -</b>	Características determinantes de sarcopenia em homens e mulheres vivendo com HIV com e sem uso de estatinas .....	38
<b>Tabela 4 -</b>	Teste de densitometria óssea e teste de força muscular isocinética, em PVHIV com e sem uso de estatinas .....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANOVA	Análise de Variância
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DST	Doença Sexualmente Transmissível
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidade
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
II	Inibidor de Integrase
IMC	Índice de Massa Corporal
IMM	Índice de Massa Magra
IP	Inibidor de Protease
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo
LDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade
MIG	Massa Livre de Gordura
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
RNA	Ácido Ribonucleico
TARV	Terapia Antirretroviral Combinada
TCD4+	Linfócito T auxiliar
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
Kgf	Kilograma – Força

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	13
<b>3</b>	<b>HIPÓTESE</b> .....	14
<b>4</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
4.1.	SARCOPENIA.....	15
4.1.1.	Sarcopenia em PVHIV .....	16
4.2.	DISLIPIDEMIAS EM PVHIV .....	17
4.3.	USO DE ESTATINAS E SARCOPENIA .....	17
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	19
5.1.	DESIGN DO ESTUDO.....	19
5.2.	PARTICIPANTES .....	19
5.3.	DESFECHOS PRINCIPAIS .....	21
5.4.	DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	24
5.5.	DADOS DE CARACTERIZAÇÃO .....	24
5.6.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
5.7.	DETERMINAÇÃO DO ESTADO SARCOPÊNICO .....	25
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	26
6.1	ARTIGO .....	26
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	50
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	51
	<b>ANEXOS</b> .....	58
	ANEXO 1 - Aprovação do comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina – UEL.....	58

<b>APÊNDICE .....</b>	<b>59</b>
<b>APÊNDICE 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido .....</b>	<b>59</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a mortalidade por Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), diminuiu mais de 60%, desde o pico atingido no ano 2004, quando aproximadamente 1,7 milhões de pessoas morreram, em comparação com o ano de 2019, onde foram 690.000 mortes<sup>1</sup>. Ainda que a mortalidade tenha diminuído, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) continua sendo um problema de saúde pública<sup>2</sup>, até o final de 2019, 38 milhões de pessoas viviam com HIV/AIDS no mundo<sup>1</sup>. No Brasil 300.496 casos de infecção pelo HIV foram relatados do início de 2007 a junho de 2019<sup>3</sup>, cuja redução se explica pela introdução da terapia antirretroviral (TARV), um conjunto de medicamentos que retardam a evolução da doença, e restabelecem a função imunológica e inibem a replicação do vírus<sup>4,5</sup>.

De fato, a implantação da TARV transformou a infecção por HIV em uma condição controlável. As pessoas que vivem com HIV (PVHIV) vivenciam atualmente uma expectativa média de vida próxima à da população geral<sup>6</sup>. Com uma expectativa de vida maior, as PVHIV agora experimentam comorbidades não transmissíveis associadas à idade, que somadas aos efeitos colaterais relacionados ao TARV por muitos desses anos, transformaram a infecção pelo HIV em uma condição crônica<sup>7,8,9</sup>. Como resultado, as PVHIV apresentam hoje comorbidades como transtornos metabólicos, doenças cardiovasculares, atrofia muscular, dislipidemias entre outras, 16 anos antes do que as pessoas sem HIV<sup>6</sup>.

A sarcopenia, uma doença músculo-esquelética, caracterizada pela redução progressiva de massa muscular esquelética e redução da função muscular, constitui uma variável importante relacionada ao envelhecimento e uma condição associada a doenças crônicas, demonstra estar associada à maior taxa de mortalidade na população geral<sup>10</sup>. Assim, a sarcopenia é uma condição emergente relacionada à saúde entre as PVHIV. Uma recente meta-análise, demonstrou que a sarcopenia é altamente prevalente (24,1%) em PVHIV, e apresentaram 6,1 maior chance de desenvolver sarcopenia em comparação com pessoas sem HIV<sup>11</sup>. Estudos demonstraram que a prevalência elevada de sarcopenia em PVHIV, além do envelhecimento<sup>12</sup>, está associada à mitocondrial disfunção, inflamação persistente e formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) induzidas pelo binômio HIV + TARV, além de altos níveis de inatividade física<sup>13,14</sup>. fenômeno denominado envelhecimento “premature” ou “acelerado” em comparação com a população em geral<sup>12</sup>. De fato, as PVHIV enfrentarão o fardo da sarcopenia relacionada ao envelhecimento e do controle do HIV nos próximos anos.

A dislipidemia e as doenças cardiovasculares são também comorbidades em ascensão entre PVHIV. Estudos feitos no Brasil demonstraram que a prevalência de dislipidemia, é

aproximadamente três vezes maior em PVHIV após do uso da TARV<sup>15,16</sup>. Na atualidade, aproximadamente 40% das PVHIV que usam Inibidores das Proteases (IP), e alguns inibidores nucleotídeos de transcriptase reversa (INTR), demonstraram alterações metabólicas, entre elas a dislipidemia<sup>17,18,19,20,21,22</sup>. As estatinas são as drogas mais utilizadas para o controle das dislipidemias, além de serem fundamentais para a prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares. Estudos demonstram que as estatinas melhoram a função endotelial, retardam a progressão da aterosclerose e estabilizam a placa aterosclerótica<sup>23</sup>. Perfis lipídicos melhorados e mortalidade baixa foram observados em estudos observacionais de pacientes com HIV em terapia com estatinas<sup>24,25</sup>.

Apesar de efetivamente reduzirem os lipídeos sanguíneos aumentados e proteger contra doenças cardiovasculares, estudos recentes tem demonstrado que as estatinas promovem perturbações severas ao tecido muscular esquelético. O maior risco dessas drogas é a rabdomiólise com insuficiência renal aguda, que pode levar até a morte. Esse risco foi enfatizado pela retirada da cerivastatina no tratamento da dislipidemia em agosto de 2001, depois que a droga foi associada a aproximadamente 100 mortes relacionadas à rabdomiólise<sup>26</sup>. Desde então, o uso de estatinas está associado a “queixas musculares leves”, incluindo mialgia, câibras e fraqueza. Um estudo demonstrou que entre 7.924 pacientes tratados com altas doses de estatinas, 11% desenvolveram sintomas musculares, 4% apresentaram sintomas graves o suficiente para interferir nas atividades diárias, e 0,4% foram realmente confinados à cama com seus sintomas<sup>27</sup>. Além disso, estudos apontam que a estatinas podem reduzir a força muscular e alterar o metabolismo energético em diferentes populações<sup>28,29</sup>. Entretanto, a relação entre o uso de estatinas e a sarcopenia em PVHIV ainda é pouco conhecida.

Assim, considerando o possível efeito degenerativo no tecido muscular, vemos a necessidade de estudar a relação entre o uso de estatinas em PVHIV e o risco de sarcopenia.

## 2. OBJETIVOS

### **Geral**

Analisar os efeitos do uso de estatinas sobre os parâmetros que definem a sarcopenia, força muscular, massa muscular e função física, em pessoas vivendo com HIV.

### **3. HIPÓTESE**

PVHIV em uso da TARV e estatinas apresentam menor força e massa musculares, além de maiores níveis de disfunção física quando comparadas com PVHIV em uso da TARV sem o uso de estatinas.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1. SARCOPENIA

A sarcopenia do grego: sarx (carne) e penia (diminuição), que durante muito tempo foi associada a disfunções naturais do envelhecimento, no ano 2016 ganhou status de doença com um Código Internacional CID10.<sup>30</sup> Na atualidade a sarcopenia está associada a múltiplas doenças, como doenças cardiovasculares, crônicas, renais, osteoporose e síndromes metabólicas<sup>31</sup>, e pode estar presente em qualquer faixa etária. A sarcopenia, definida pelo grupo de trabalho europeu sobre sarcopenia em pessoas idosas (EWGSOP2)<sup>32</sup> como a redução progressiva e acelerada da força, massa, e função muscular<sup>32,33,34</sup>, está diretamente relacionada com incapacidades físicas, baixa qualidade de vida e morte prematura em múltiplas populações<sup>35</sup>. A sarcopenia segundo a causa, pode se dividir em primária, relacionada à velhice ou secundária, relacionada a uma doença. Segundo o grau de comprometimento das funções musculares, também pode se classificar como: a) sem sarcopenia (força muscular conservada); b) sarcopenia provável (baixa força muscular); c) sarcopenia (baixa força muscular mais baixa massa muscular); d) sarcopenia severa (baixa força muscular mais baixa massa muscular e baixa função física simultaneamente)<sup>32</sup>.

O envelhecimento continua sendo a principal causa de sarcopenia, mas na categoria de da sarcopenia secundaria as principais causas são: inflamação crônica recorrente de comorbidades como obesidade, osteoporose, dislipidemias, HIV entre outras<sup>36,37</sup>; diminuição da síntese de proteínas, causada pela baixa quantidade de andrógenos, estrógenos e fatores de crescimento, assim as miofibrilas tem diminuição na quantidade e qualidade pela mudança das células satélites<sup>33,34</sup>; inatividade física, que leva a diminuição da biogêneses mitocondrial, relacionada à aceleração da apoptoses dos miócitos, que gera a redução das fibras musculares tipo II<sup>33,34</sup>; a angiotensina 2 faz uma redução na IGF-1 e faz uma resistência à insulina; diminuição dos níveis de Vitamina D<sup>33,34</sup>.

Igualmente, o cortisol ao longo dos anos aumenta e tem uma função catabólica, e junto com níveis elevados de citocinas (O TNF-, IL-6 e IL-1) promovem a inflamação<sup>33,35</sup>; a redução das unidades motoras faz que as sobreviventes tenham maior trabalho; A gordura corporal alterada induz a produção de lipídios intramiocelulares, levando a uma diminuição da capacidade oxidativa do músculo<sup>33,35</sup>, diminuição dos níveis de atividade física, e aumento do gasto calórico em repouso<sup>35</sup>.

No ano 2014, mais de 50 milhões de pessoas foram afetadas pela sarcopenia, e estima-se que nos próximos 40 anos serão 200 milhões<sup>35</sup>, porém, é uma condição que exige muita atenção nos sistemas de saúde; os custos de saúde associados à sarcopenia são elevados, um estudo feito nos Estados Unidos indicou que para o ano 2000, os custos diretos da sarcopenia foram de US\$18,5 bilhões, representados por hospitalização, internação e despesas na saúde domiciliar, esse valor representava cerca de 1,5% do gasto total de saúde nos Estados Unidos<sup>38</sup>.

#### 4.1.1. Sarcopenia Em PVHIV

A sarcopenia é uma doença prevalente em PVHIV, que aumenta o risco de morte e incapacidade; Oliveira et al<sup>39</sup> demonstrou prevalência de 24,1% em PVHIV entre 35 e 60 anos de idade, e uma chance de 6,1 vezes maior do que pessoas sem HIV.

A prevalência de sarcopenia em PVHIV é maior do que a demonstrada em outras doenças crônicas como diabetes mellitus tipo 2 (14,8-15,2% em pessoas maiores de 60 anos)<sup>40,41</sup>, doença renal crônica (5,9% em pessoas de 59,9±10,5 anos)<sup>42</sup>, doença pulmonar obstrutiva crônica (14,5%, 63 a 73 anos)<sup>43</sup>. Yarasheski et al.<sup>44</sup> demonstraram num estudo, que homens apresentam uma menor massa muscular, e as mulheres uma maior massa muscular em comparação com os grupos controle respectivamente que não tem HIV. Igualmente Oliveira et al.<sup>52</sup> encontrou alterações na força muscular em homens vivendo com HIV, mas não nas mulheres em comparação com os controles não infectados. Echeverria et al.<sup>45</sup> encontrou uma prevalência de sarcopenia de 25%, indicando uma maior proporção em pessoas entre 41-50 anos de idade, igualmente uma progressão da sarcopenia segundo o sexo, que nas mulheres passou de 56% a 66%, e nos homens de 26,7% a 29,7%, com um intervalo de ± 10 anos.

As análises destes resultados, nos levam à teoria da velhice prematura e acelerada, causada pelo HIV e a TARV, que aparece 15 anos antes nas PVHIV<sup>46</sup>. Segundo vários estudos que indicam que o sistema imunológico apresenta um envelhecimento acelerado, caracterizado por uma inflamação sistêmica de baixo grau, que leva os pacientes a apresentarem comorbidades que são mais notáveis nos idosos<sup>47,48</sup>, aumentando assim o risco de apresentar sarcopenia.

#### 4.2. DISLIPIDEMIAS EM PVHIV

As dislipidemias em PVHIV permanecem altamente prevalentes<sup>49</sup>, uma das causas dessa condição está associada ao uso da TARV, especialmente os inibidores de protease, estudos demonstram que pessoas que usam TARV, apresentam maior risco de dano na saúde muscular, inclusive são pessoas que estão se tornando mais obesas<sup>50,51,52</sup>, aumentando assim o risco de hospitalização, mortalidade<sup>32</sup> e incapacidade, que é 1,5 a 4,6 vezes maior nos indivíduos com saúde muscular alterada<sup>36</sup>. O uso dos inibidores das proteases junto com o aumento da inflamação e imunossupressão, causada pela infecção crônica do HIV, contribui para um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV), uma das causas de mortalidade em PVHIV.

Para diminuir a mortalidade por DCV é necessária a administração de medicamentos hipolipidêmicos, amplamente utilizados para tratar as dislipidemias em PVHIV, mas este tipo de medicações tem demonstrado causar inúmeros efeitos adversos, como problemas musculares, mialgias, miopatias, rabdomiólise, que podem levar ao desenvolvimento de danos musculares graves<sup>53,54,55,56</sup>, que afetam diretamente a força, massa e função muscular, variáveis definidoras de sarcopenia. Embora na atualidade não existam estudos que demonstrem a relação entre o uso de estatinas, e a presença de sarcopenia nesta população<sup>57</sup>.

#### 4.3. USO DE ESTATINAS E SARCOPIENIA

Nas primeiras fases da infecção pelo HIV, quando as pessoas estão assintomáticas, é possível que elas tenham um descenso nas concentrações de Colesterol HDL, enquanto começam a aparecer as manifestações clínicas, os níveis de triglicerídeos e colesterol LDL aumentam e novamente o HDL diminui<sup>58</sup>. Os IP podem aumentar consideravelmente os níveis de triglicerídeos e LDL, especialmente o ritonavir apresenta estes efeitos colaterais, o mecanismo que leva a essas alterações é desconhecido, mas alguns estudos indicam que pode ser por uma inibição do metabolismo celular dos lipídios por parte dos IP.

Os IP são inibidores e/ou indutores do citocromo P450 (CPY), sistema isoenzimático CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp)<sup>59,60</sup>. Os IP e as estatinas apresentam interações farmacocinéticas significativas, pois compartilham a mesma via metabólica, expondo ao paciente a um alto risco de toxicidade que eventualmente leva as complicações do sistema muscular, que são uma grande preocupação relacionada à qualidade de vida das PVHIV e ao desenvolvimento da sarcopenia<sup>45</sup>. Porém, é importante o uso adequado das estatinas nesta

população<sup>61</sup>, e conhecer a prevalência de PVHIV que desenvolvem sarcopenia pelo uso das estatinas.

Se encontraram restrições no uso de algumas estatinas, por exemplo a sinvastatina, é uma estatina lipofílica, rapidamente hidrolisada, sua difusão é rápida pelo trato gastrointestinal na circulação portal, e no final geram substratos para CYP3A4 e assim desenvolvem interações farmacológicas com a TARV<sup>62</sup>.

Os IP inibem o sistema enzimático do citocromo P-450, localizado principalmente no fígado, via que também usa as estatinas a exceção da pravastatina, pois a sua eliminação é renal. Por isso não é recomendável o uso conjunto de IP com sinvastatina e lovastatina<sup>63</sup>, pela sua toxicidade, um dos efeitos colaterais são as miopatias. Atualmente existem guias que indicam um adequado tratamento das dislipidemias, mas na população HIV, é necessário ter algumas recomendações e considerações específicas, como o controle dos níveis de lipídios<sup>64</sup>, e seria importante um controle e avaliação da sarcopenia; evidenciando que as estatinas são os fármacos mais usados nas dislipidemias. Na população em geral tem demonstrado uma diminuição na morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>65</sup>.

As estatinas na maior parte da população são eficazes e seguras, embora, alguns dos seus efeitos colaterais poderiam contraindicar o uso, como os problemas hepáticos, rabdomiólise, mialgias e outras miopatias, como resultado da toxicidade do músculo esquelético<sup>66,67,68,69</sup>, estudos indicam uma possível associação entre as estatinas e os danos musculares; Sahebkar et al.<sup>70</sup> advogam que as estatinas podem levar ao desenvolvimento de cascatas proteolíticas intracelulares, e alterações no processo de degradação proteica, relacionado a uma possível miotoxicidade, o qual pode levar a redução de massa e força muscular, e assim desenvolver a sarcopenia.

Um estudo clínico demonstrou associação entre o uso das estatinas e problemas musculares, numa amostra de 7924 pessoas, 11% desenvolveram sintomas musculares, 4% tinham problemas graves que interferiam na vida diária e 0,4% estava acamado<sup>71</sup>. Outros estudos conduzidos com usuários estatinas que relacionaram com a força muscular são contraditórias, tem estudos demonstrando as estatinas como fator protetor<sup>72,73,74</sup>, e outros associam com problemas na saúde muscular<sup>75,76</sup>, porém, são necessários mais estudos, que permitam entender melhor esta associação, visto que a força muscular é o principal preditor de sarcopenia.

## 5. MÉTODOS

### 5.1. DESIGN DO ESTUDO

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa descritiva, de corte transversal. Os sujeitos selecionados a participar do estudo foram submetidos a testes funcionais; bateria do desempenho físico curta (SPPB); dinamometria manual; dinamometria isocinética, medidas antropométricas; bioimpedância elétrica (BIA) e densitometria óssea (DXA). Além disso, foram coletadas informações referentes aos dados clínicos relacionados ao projeto. Todas as atividades e avaliações foram realizadas por profissionais devidamente treinados.

O estudo foi realizado em duas fases: fase ambulatorial e fase laboratorial. Na fase ambulatorial, os participantes recrutados responderam a um questionário com informações sociodemográficas, e foram obtidas medidas de massa corporal, estatura, massa livre de gordura, força (dinamometria) e função física foram determinadas. Nesta fase, dados clínicos, foram extraídos do prontuário dos participantes. Na fase laboratorial, os participantes foram convidados a comparecer por duas vezes ao Laboratório de Bioquímica do Exercício, do Centro de Educação Física e Esportes da UEL, para determinação de força muscular usando um dinamômetro isocinético. A estimativa de massa muscular também foi realizada laboratorialmente usando um scanner de absorptometria radiológica de dupla energia (DXA).

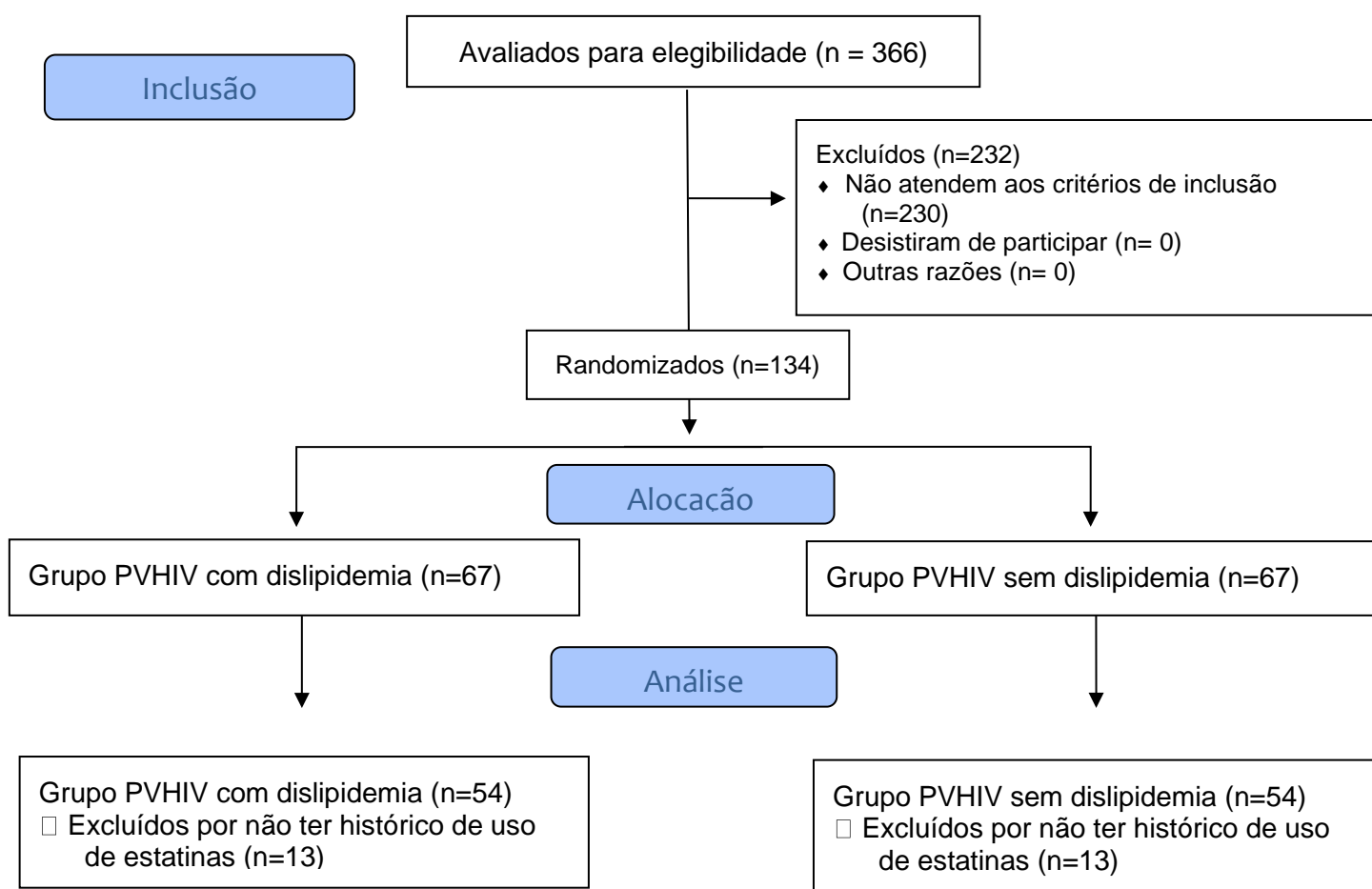
### 5.2. PARTICIPANTES

Foram selecionados voluntariamente adultos de ambos sexos, portadores do vírus HIV para a composição dos seguintes grupos: a) PVHIV com uso de estatinas, b) PVHIV sem uso de estatinas. No período entre julho de 2018 a novembro de 2019, no Centro Integrado de Doenças Infecciosas (CIDI) da Secretaria de Saúde Municipal e do Hospital das clínicas da Universidade Estadual de Londrina (HC), ambos na cidade de Londrina-PR. Os participantes foram abordados e convidados a participarem do estudo enquanto aguardavam suas consultas de rotina nos centros de saúde citados acima. Os seguintes critérios de inclusão foram aplicados: a) estar diagnosticados com HIV; b) possuir idade entre 18-70 anos; c) estar em tratamento com antirretrovirais; d) ter capacidades cognitiva e física para a realização dos testes. Os critérios de exclusão foram 1) estiver fazendo o uso de hormônios ou fármacos anabolizantes; 2) apresentar estado de imunodeficiência avançada e/ou infecção oportunista; 3) apresentar alguma comorbidade ou contraindicação médica, física ou psicológica que contraindique o desenvolvimento dos testes (artrite, osteoporose, etc.).

A participação na pesquisa, começou com uma entrevista através de um questionário construído pelos próprios pesquisadores, e foram obtidas as seguintes informações: a) raça; b) diagnóstico de comorbidades; c) uso de cigarro; d) uso de drogas; e) tratamentos ativos para doenças preexistentes. Além disso foram obtidos dados importantes dos prontuários dos pacientes no local onde eles eram atendidos, dados como os resultados laboratoriais dos lipídios (colesterol total, LDL, HDL, VLDL), tratamento com estatinas, tempo e tipo de tratamento para o HIV, contagem de linfócitos T-CD4 + y T-CD8 +, densitometria óssea, bioimpedância bioelétrica e testes isocinéticos.

Na fase ambulatorial, foram avaliados 366 participantes, 189 homens e 177 mulheres, com idade média de  $47,90 \pm 11,93$  anos. Sessenta e nove deles foram identificados com dislipidemia (1 foi excluído por idade). Aqueles que apresentavam dislipidemia foram subclassificados de acordo com o uso de medicações para dislipidemia (20 sinvastatina, 29 atorvastatina, 5 outros medicamentos e 14 não utilizados), e pareados de acordo com sexo e idade, obtendo-se finalmente dois subgrupos: a) Grupo PVVHIV sem uso estatinas (n = 54); b) PVHIV usando estatinas (n = 54), 12 PVHIV com uso de estatinas compareceram ao laboratório, onde foram realizados os testes DXA e dinamometria isocinética, o fluxo dos participantes é apresentado na figura 1.

**Figura 1** – Processo de triagem e composição do grupo HIV+



Esta pesquisa seguiu os princípios éticos de respeito à autonomia das pessoas, apontados pela Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, sob o parecer número 2.102.138, de 06 de junho de 2017. (Anexo) Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos e atividades a serem desenvolvidas, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice)

### 5.3. DESFECHOS PRINCIPAIS

#### Força muscular

A força muscular foi determinada mediante de um dinamômetro portátil (Jamar Technologies, Hatfield, PA, EUA). Antes de cada teste, foram feitas perguntas em relação a cirurgias ou dor nas mãos que poderiam comprometer a realização do teste. Caso uma das opções fosse confirmada, o teste não era realizado. Após da demonstração e explicação detalhada dos procedimentos, o teste foi iniciado. O teste se realizou com o participante sentado, com o braço flexionado ao lado do corpo num ângulo de 90°. Ao receber a ordem, o participante apertou uma vez em cada mão como prática, e depois foram indicadas mais duas tentativas válidas. O valor do teste foi registrado como a média das duas tentativas feitas em cada mão.

Na segunda fase foram feitos testes adicionais para análises de comportamento muscular esquelético, foram feitos testes de força isocinética para analisar dados da força muscular dos membros inferiores. Para determinação de força isocinética foi usado o aparelho Biodex® Multi-Joint System --- PRO dynamometer (Biodex Medical Systems Inc., Shirley, NY, USA), realizando a avaliação isocinética a velocidade de 60°/s e 180°/s para extensão e flexão do joelho no modo concêntrico- concêntrico. Após o tempo de cinco minutos de aquecimento em um ciclo ergômetro com uma carga inicial selecionada, os participantes foram posicionados e estabilizados na cadeira do dinamômetro, e foi realizado um teste de amplitude para determinar o grau de movimento que o participante conseguia realizar, foi calibrado o aparelho antes de realizar o teste.

Antes do teste propriamente dito, os participantes realizaram quatro repetições submáximas para se familiarizar com os movimentos e técnicas de execução do teste. O protocolo incluía uma série de três repetições a uma velocidade de 60°/s e uma série de cinco repetições a 180°/s, com um intervalo de dois minutos entre cada série. O procedimento foi realizado na perna direita, e o participante foi continuamente motivado para conseguir o

máximo esforço durante o teste. Foram obtidas as variáveis pico de torque (absoluto e normalizado pela massa corporal), potência média e trabalho total.

### Composição corporal

Medidas de massa corporal e estatura, foram obtidas segundo os procedimentos descritos por Gordon, Chumlea e Roche<sup>77</sup>. A massa corporal foi avaliada com o indivíduo em pé e imóvel, no centro da balança e com os braços em posição anatômica, foi usada uma balança com resolução de 0,1 kg, e a estatura foi mensurada com o participante descalço com os pés juntos, e os braços do lado do tronco, a cabeça posicionada no plano de Frankfurt, com um estadiômetro com resolução de 0,1 cm, a leitura da medida foi realizada após uma apneia, que era realizada após uma inspiração profunda. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como massa corporal (kg) dividida pela altura (m).

A massa corporal gorda e a massa isenta de gordura, foram estimadas utilizando um analisador de impedância bioelétrica, (Bia Analyzer, Rushford NanoElectroChemistry Company, Rushford, MN, USA), de acordo com os procedimentos descritos por Sardinha<sup>78</sup>. Antes de realizar o exame foi solicitado aos participantes que não realizem nenhum tipo de atividade física nas 24 horas antecedentes ao teste, igualmente, foi indicado fazer o esvaziamento da bexiga, foi indicado que não fizeram consumo de bebidas cafeinadas e foi solicitado que eles removessem os acessórios metálicos do corpo, ficaram descalços e com roupa confortável. O procedimento foi realizado com indivíduos em decúbito ventral, na posição supina e com as extremidades afastadas, dois eletrodos foram colocados na pele da superfície dorsal da mão e dois no pé direito a uma distância de seis centímetros entre eles, depois de uma limpeza com álcool. A massa muscular esquelética apendicular (ASM), foi calculada usando a equação descrita pelo Kyle<sup>79</sup>, e dividida pela estatura ao quadrado tendo assim o Índice de massa muscular esquelética apendicular (ASM/h<sup>2</sup>).

A BIA é indicada como um método preciso e confiável, pois apresenta uma boa correlação com métodos de referência (pesagem hidrostática, absorção dos Raios X de dupla energia)<sup>80</sup>, assim a BIA consegue fornecer um dado muito importante na predição da composição corporal que é o ângulo de fase (AF), que pode ser obtido por meio da relação entre medidas diretas da Resistência (R) e da Reatância (Xc), calculado diretamente pela equação  $Xc/R \times 180^\circ/p$ <sup>81,82,83,84</sup>, a variação entre o ângulo ocorre entre zero grau (sistema sem membranas celulares, resistivo) e 90 graus (sistema sem fluidos, capacitivo), assim numa pessoa saudável o AF tem valores entre 4 e 15 graus<sup>81,85,86</sup>.

Na segunda fase, foram feitos testes adicionais para as análises de comportamento muscular esquelético, naqueles que aceitaram participar, foi realizada a densitometria óssea (DXA), para a quantificação da massa magra e massa gordurosa, tanto global como pelas regiões individuais, sendo um teste de maior relevância para a análise da massa muscular. Para determinação da massa isenta de gordura, massa gorda e massa muscular esquelética apendicular foram executados exames de DXA, usando o equipamento Lunar Prodigy Advance (GE Medical Systems Lunar, Madison, WI, USA) usando o software encore versão 16.0. O teste foi realizado com os pacientes na posição decúbito supino, com roupas leves, descalços e sem ter objetos metálicos ou acessórios em contato com o corpo, as análises foram realizadas por um técnico de laboratório experiente.

### Função física

A Bateria do Desempenho Físico Curta (SPPB), foi utilizada para avaliar a função física. Esta é composta por três testes diferentes: a) equilíbrio estático, que consiste em posicionar os pés em três posições diferentes (pés juntos, pé no meio do outro, e pé na frente do outro) cada um durante pelo menos 10 segundos.

O participante deu início ao teste após uma demonstração detalhada do examinador, um cronômetro foi utilizado para registro do tempo de permanência nas posições indicadas, se o participante conseguisse manter os 10 segundos nas posições (pés juntos ou pé no meio do outro), teria 1 ponto por cada posição. Se ele conseguisse ficar 10 segundos na posição com um pé na frente do outro, iria obter 2 pontos, se só conseguisse entre 3 e 9.99 segundos, iria obter 1 ponto, e se mantivesse por menos de 3 segundos, iria obter 0 pontos. b) velocidade da marcha consiste em caminhar uma distância de quatro metros duas vezes, o menor tempo das duas tentativas para realizar a distância, foi utilizado como parâmetro de performance para a pontuação do teste, se o participante tinha um tempo maior do que 8,70s (1 ponto), se era de 6,21 a 8,70 (2 pontos), se era de 4,82 a 6,20 (3 pontos), e se era menor que 4,82s (4 pontos). c) Sentar e levantar da cadeira consistia que o participante era instruído a levantar-se completamente da cadeira, sem o auxílio das mãos (braços cruzados sem parar entre as repetições por cinco vezes o mais rápido possível).

Após a demonstração, os participantes ficaram em posição (sentados com os braços cruzados sobre o peito e mãos tocando os ombros), e o participante começou o teste após um estímulo verbal, e finalizaria quando ele se levantasse pela quinta vez, o examinador registrou o tempo usando um cronômetro, para a pontuação do teste se o tempo de execução

for 16,70s ou mais (1 ponto), se era de 13,70 a 16,69s (2 pontos), se era de 11,20 a 13,69s (3 pontos), e se era de 11,19s ou menos (4 pontos).

De acordo com os resultados finais obtidos desses três testes, o SPBB foi classificado segundo as recomendações, onde a pontuação mínima pode ser 0 ou a máxima 12, segundo o desempenho do participante<sup>87</sup>. No nosso caso, pessoas com uma pontuação  $\leq 8$  pontos foram classificados como baixa função física, tendo em conta os pontos de corte apresentados pelo EWGSOP2<sup>31</sup>.

#### 5.4. DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Se realizaram dois testes funcionais: teste de velocidade de marcha e teste de sentar e levantar da cadeira cinco vezes.

O teste de velocidade de marcha consistiu em caminhar uma distância de quatro metros por duas vezes, onde o menor tempo foi registrado, para fazer cálculos e obter dados de metros/segundos, que permitiram fazer comparativas entre os participantes.

O teste se sentar e levantar da cadeira, consistiu em que o participante devia se levantar completamente, desde uma posição inicial onde ele estava sentado numa cadeira, o mais rápido possível, cinco vezes contínuas sem parar entre as repetições, o tempo que ele levou para fazer o teste foi registrado.

#### 5.5. DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

##### Dados clínicos

Mediante o uso dos prontuários dos participantes com ajuda das instituições coparticipantes, foram obtidas as seguintes informações: data de diagnóstico da infecção, data de começo do tratamento com TARV, histórico de medicações usadas na TARV, modo de infecção, comorbidades, uso de outras medicações e drogas, valores de carga viral, CD4+, CD8+, glicose, pressão arterial, perfil lipídico, e exames que foram necessários na pesquisa.

Finalmente com o conjunto de dados obtidos das entrevistas e os prontuários, se realizaram comparações que permitiram encontrar relação ou discordância, entre sarcopenia e uso de estatinas nas PVHIV.

##### Nível de atividade física

O nível de atividade física foi analisado mediante a aplicação do questionário de Baecke, validado para PVHIV<sup>88</sup>, onde foram investigadas as atividades físicas dos participantes nos últimos 12 meses, entre atividades da vida diária e atividades esportivas.

#### 5.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizado um banco de dados com as informações de todos os participantes, que foi revisado e corrigido antes de começar as análises, os dados são apresentados em valores de média e desvio padrão, inicialmente, os dados foram testados para normalidade com teste de Shapiro-Wilk, ou teste de Levene para comprovar homogeneidade de variâncias. O teste T student para amostras independentes foi usado quando as variáveis foram comparadas entre dois grupos. Para a análise entre variáveis qualitativas foi feito o teste de qui quadrado. A significância estatística foi estabelecida em  $p \leq 0,05$ . O software IBM SPSS Statistics na versão 26 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), foi utilizado para análise estatística.

#### 5.7. DETERMINAÇÃO DO ESTADO SARCOPÊNICO

O diagnóstico da sarcopenia foi feito segundo o Grupo de trabalho europeu sobre sarcopenia em pessoas idosas (EWGSOP2)<sup>31</sup>, usando a força muscular como o fator principal para diagnóstico de sarcopenia.

Baixa força muscular foi considerada quando a força de preensão manual foi  $<27\text{kgf}$  para homens e  $<16\text{kgf}$  para mulheres; a baixa massa muscular foi considerada quando  $\text{ASM}/\text{h}^2$  foi  $<7,0 \text{ kg}/\text{m}^2$  para homens e  $<5,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  para mulheres e a baixa função física ocorreu quando o SPPB foi  $<8$  pontos.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 ARTIGO

#### **The effects of statin usage on sarcopenia hallmarks among people living with HIV.**

José David G Cárdenas<sup>1</sup>

Vitor HF Oliveira<sup>2</sup>

Ana L Borsari<sup>2</sup>

Claudio M Alves Junior<sup>3</sup>

Noemy F Castro<sup>3</sup>

Poliana C Marinello<sup>4</sup>

Rafael Deminice<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>: Health Sciences Center, Londrina State University, Londrina, Paraná, Brazil*

*<sup>2</sup>: Department of Physical Education, Faculty of Physical Education and Sport, State University of Londrina. Rodovia Celso Garcia Cid, Pr 445 km 380, Campus Universitário, Londrina, PR, Brazil.*

*<sup>3</sup>: Salgado Institute of Integral Health, Londrina, Paraná, Brazil.*

*<sup>4</sup>: Biological Sciences Center, Londrina State University, Londrina, Paraná, Brazil.*

Corresponding author: Rafael Deminice. Department of Physical Education, Faculty of Physical Education and Sport, State University of Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid, Pr 445 km 380, Campus Universitário, Londrina, PR, Brazil.

E-mail: [rdeminice@uel.br](mailto:rdeminice@uel.br)

## ABSTRACT

**Background:** Alterations in lipid profile (dyslipidemia) in people living with HIV (PLHIV), are still of high prevalence, part of this condition is associated with the use of antiretroviral therapy (ART); ART and chronic infection of HIV together increases in inflammation and immunosuppression, contributing to an increased risk of developing cardiovascular disease (CVD), that is one of the causes of mortality in PLHIV. Treatment requires the administration of lipid-lowering drugs that are widely used to treat HIV dyslipidemia, which have been shown to cause numerous adverse effects, such as muscle problems, myalgia, myopathies, rhabdomyolysis that can lead to the development of sarcopenia, which has a prevalence of 24.1% in PLHIV; There are currently no studies linking HIV, statins, and sarcopenia.

**Objectives:** To analyze the effects of statin usage on strength, muscle mass and physical function parameters in PLHIV.

**Methods:** Cross-sectional study conducted between April 2018 and December 2019, at the Integrated Center for Infectious Diseases (CIDI) of the Municipal Health Secretariat and the University Hospital of the State University of Londrina-Brazil.

The final sample consisted of 366 people (189 men and 177 women) with an average age of  $47.90 \pm 11.93$  years, body mass index of  $26.33 \pm 5.54$  kg / m<sup>2</sup>). 69 persons had dyslipidemia and 54 used statins, which were compared to a group of HIV without dyslipidemia. People were voluntarily invited to participate in the study where were collected: sociodemographic data, anthropometric, bioimpedance (muscle mass analysis), dynamometer (muscle strength analysis), battery of SPPB tests (physical function analysis: balance, lower limb strength and gait speed), bone densitometry (DXA) and isokinetic dynamometer.

**Results:** The participants were evaluated according to the algorithm proposed by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2), to determine sarcopenia, the diagnosis of dyslipidemia was determined by the diagnostic data in the clinical histories of people, the 54 PLHIV with statin use had a higher Lean Mass and Fat Free mass, compared with PLHIV without statin use, 37.1% with simvastatin (n=20), 53.7% with atorvastatin (n=29), 9.2% with other drugs (n=5), there was a significant difference ( $P \leq 0.05$ ) in fat-free and lean mass between statin-using HIV and non-statin-using HIV.

**Key words:** dyslipidemia, sarcopenia, HIV, muscle wasting, strength loss, atorvastatin, people living with HIV

## INTRODUCTION

The implementation of antiretroviral therapy (ART) has turned HIV infection into a manageable condition. Indeed, people living with HIV (PLHIV) currently experience an average life expectancy close to that of the general population<sup>6</sup>. With a longer life expectancy, PLHIV has now experiencing noncommunicable comorbidities associated with age, which added to the side effects related to ART for many of these years, have turned HIV infection into a chronic condition<sup>7,8,9</sup>. As a result, PLHIV has been faced comorbidities such as metabolic disorders, cardiovascular diseases, muscular atrophy, dyslipidemia, among others, 16 years earlier than people without HIV<sup>6</sup>.

Sarcopenia, a musculoskeletal disease characterized by progressive loss of skeletal muscle mass and loss of muscle function, is an important mark related to aging and a condition associated with chronic diseases, shown to be associated with a higher mortality rate in the general population<sup>19</sup>. Thus, sarcopenia is an emerging health-related condition among PLHIV. Recently, a meta-analysis carried out by our study group showed that sarcopenia is highly prevalent (24.1%) in PLHIV, who were 6.1 times more likely to develop sarcopenia compared to people without HIV<sup>11</sup>. In addition to aging, sarcopenia in PLHIV is associated to mitochondrial dysfunction, persistent inflammation and formation of reactive oxygen species (ROS) induced by the binomial HIV + ART, as well as high levels of physical inactivity<sup>13,14</sup>. A phenomenon called “premature” or “accelerated” aging compared to the general population<sup>12</sup>. Indeed, PLHIV will face the burden of aging-related sarcopenia and HIV control in the years to come.

Dyslipidemia and cardiovascular diseases are also rising comorbidities among PLHIV. Studies carried out in Brazil have shown that the prevalence of dyslipidemia is approximately three times in PLHIV after the use of ART<sup>12,13</sup>. Currently, approximately 40% of PLHIV using Protease Inhibitors (IP), and some nucleotide reverse transcriptase (INTR) inhibitors, have demonstrated metabolic changes, including dyslipidemia<sup>17,18,19,20,21,22</sup>. Statins are the most commonly used drug for the control of dyslipidemia, in addition to being fundamental for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Studies show that statins improve endothelial function, slow the progression of atherosclerosis and stabilize atherosclerotic plaque<sup>23</sup>. Improved lipid profiles and lower mortality have been observed in observational studies of HIV patients on statin therapy<sup>24,25</sup>.

Although the use of statins effectively reduces increased blood lipids and protect against cardiovascular disease, recent studies have shown that statins promote severe

disorders of skeletal muscle tissue. The most serious risk of these drugs is rhabdomyolysis with acute renal failure and even death. This risk was emphasized by the withdrawal of cerivastatin in August 2001, after the drug was associated with approximately 100 deaths related to rhabdomyolysis<sup>26</sup>. Since then, statin use has been associated with "mild muscle complaints", including myalgia, cramps and weakness. One study showed that among 7,924 patients treated with high doses of statins, 11% developed muscle symptoms, 4% had symptoms severe enough to interfere with daily activities and 0.4% were confined to bed with their symptoms<sup>27</sup>. In addition, studies show that statins can reduce muscle strength and alter energy metabolism in different populations<sup>28,29</sup>. However, the relationship between statin use and sarcopenia in PLHIV is still poorly understood.

Thus, considering the possible degenerative effect on muscle tissue, it is possible to understand the necessity to investigate the relationship between the use of statins and its relation with sarcopenia presented in PLHIV. Hence, the aim of this study is to investigate the effects of statins on sarcopenia prevalence in people living with HIV PLHIV. Our hypothesis is that PLHIV using ART and statins show a greater loss in strength, mass and muscle function when compared to PLHIV using ART without the use of statins.

## **METHODS**

### *Ethics information*

All participants were informed about the procedures and activities to be developed, and signed the Free and Informed Consent Form (ICF) before any procedure. The study was approved by the Ethics Board Committee for Research Involving Human Subjects of the Londrina State University (approval document # 2.305.624),

### *Participants and study design*

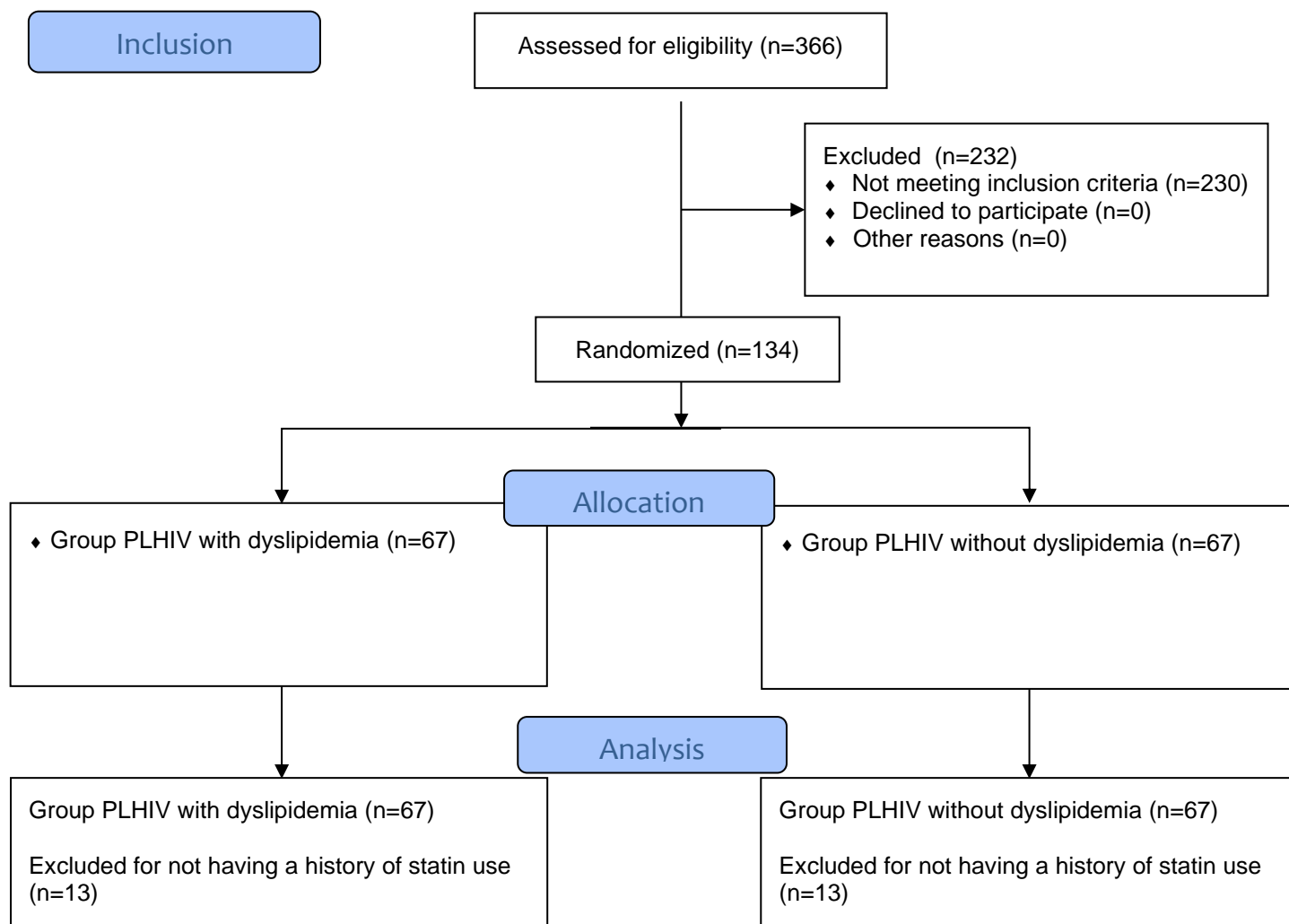
The present study is a descriptive and transversal research. PLHIV were selected voluntarily between July 2018 and November 2019, in the Integrated Center for Infectious Diseases (CIDI) of the Municipal Secretariat of Health and in the Hospital of State University of Londrina (HC), both in the city of Londrina-PR. Participants were approached and invited to participate in the study while waiting for their routine consultations at the health centers mentioned above. The following inclusion criteria were applied: a) HIV diagnosis; b) age between 18 and 75; c) be treated with antiretrovirals; d) have the cognitive and physical capacity to perform the tests. The exclusion criteria were 1) be using hormones or anabolic drugs; 2) have an advanced immunodeficiency status and/or opportunistic infection; 3) present

some comorbidity that would contradict the conduct of the tests; 4) Present any other physical or psychological medical contraindications that interfere with the tests.

### *Design of the study*

The study was conducted in two phases: ambulatory and laboratory. In the ambulatory phase, the participants recruited responded to a questionnaire composed by socio-demographic questions. Then their mass, height, fat-free mass, strength (dynamometer) and physical function were determined. At this stage, medical data were extracted from the participants' medical records. In the laboratory phase, participants were invited to attend the Exercise Biochemistry Laboratory of the Center for Physical Education and Sports at State University of Londrina (UEL), twice to determine muscle strength using an isokinetic dynamometer. Estimation of muscle mass was also performed in the laboratory using a dual-energy X-ray (DXA) absorptiometry scanner. These measurements were made considering their significantly higher accuracy for strength and muscle mass, compared to ambulatory measurements.

In the ambulatory phase, 366 participants, 189 men and 177 women, with an average age of  $47.90 \pm 11.93$  years, were evaluated. Sixty-eight of them were identified with dyslipidemia (1 was excluded by age). Those who had dyslipidemia were subclassified according to the use of drugs for dyslipidemia (20 simvastatin, 29 atorvastatin, 5 other drugs and 14 not used), and were paired according to sex and age, finally obtaining two subgroups: a) PVVIH group using no statins (n=54); b) PVHIV using statins (n=54), Twelve statin user attended the laboratorial, where DXA and isokinetic dynamometry were tested, The participants flow are presented in **figure 1**.



**Figure 1.** Flow of the participants of the study

## Main parameters

### *General characteristics of the participants*

The following information: a) race; b) diagnosis of comorbidities; c) use of cigarettes; d) drug use; e) active treatments for pre-existing diseases. In addition, important data were obtained from the clinical history of the patients in the place where they were treated, data such as lipid laboratory results (total cholesterol, LDL, HDL, VLDL), statin treatment, time and type of treatment for HIV, T-CD4+ and T-CD8+ lymphocytes, bone densitometry, bioimpedance for muscle mass assessment, among other data relevant for research.

### *Muscle strength*

Handgrip strength was measured with a hand-held dynamometer (SH 5001, Saehan Grip, South Korea). If the participant had hand surgery or pain that could have influenced the results, hand grip test was performed. After the examiner explained how the dynamometer worked, demonstrated how the test should be performed, and adjusted the grip size of the dynamometer to the subject's hand size, test was performed with participant seated in a chair and with arm on the side of the body flexed at 90°. Two trials were attempted with each hand, and all results were recorded. The values presented were the mean of the best result of each hand. Verbal encouragement in order to motivate maximum effort during test was consistent across participants.

In a selective number of participants (second phase), an isokinetic strength test was performed to analyze data on muscle strength of the lower limbs. To determine the isokinetic strength, the Biodex® Multi-Joint System --- PRO dynamometer (Biodex Medical Systems Inc., Shirley, NY, USA) was used. Performing isokinetic evaluation at a speed of 60°/s e 180°/s for extension and knee flexion in concentric-concentric mode. After five minutes of warming-up in an ergometer cycle with a selected initial charge, the participants were placed and stabilized in the dynamometer chair and an amplitude test was performed to determine the degree of movement that the participant could perform, the device was calibrated earlier to perform the test. Before the test itself, participants performed four sub-maximal repetitions to familiarize themselves with the movements and techniques for performing the test. The protocol included a series of three repetitions at a speed of 60°/s and a series of five repetitions at 180°/s, with an interval of 2 minutes between each series. The procedure was performed on the right leg and the participant was continuously motivated to achieve maximum effort during the test. Subjects first performed a familiarization session and then a testing session, which occurred one week after the familiarization session and at the same time of day. The variables peak torque (absolute and normalized by body mass), average power and total work were obtained.

### *Body composition*

Body mass and height measurements, were obtained according to the procedures described by Gordon, Chumlea and Roche<sup>77</sup>. Total body mass was measured with an electronic Urano (Canoas, RS, Brazil) scale with resolution of 0.1 kg and height was measured with a stadiometer with 0.1 cm resolution. Body mass index was calculated as body mass (kg) divided by height (m<sup>2</sup>).

Fat body mass and fat-free mass were estimated using a bioelectric impedance device (Bia Analyzer, Rushford NanoElectroChemistry Company, Rushford, MN, U.S.), According to the procedures described by Sardinha<sup>78</sup>. Briefly, before performing the test, participants were asked not to do any physical activity, within 24 hours prior to the test, as well as to remove the metal accessories from the body, were barefoot and in comfortable clothing. The procedure was performed with individuals in prone decubitus, in supine decubitus and with separate extremities, 4 electrodes were placed on the dorsal surface of the hand and the right foot. The appendicular skeletal muscle mass (ASM) was calculated using the equation described by Kyle<sup>79</sup> and divided by the squared height, thus obtaining the appendicular skeletal muscle mass index (ASM / h<sup>2</sup>).

DEXA scans were completed on a Lunar Prodigy Advance (GE Medical Systems, Madison, USA) in conjunction with enCORE software version 16.0, to estimate ASM. Scans were performed with participants lying flat, in light clothes, barefoot, and without carrying any metallic objects or any other accessories next to their body. Equipment calibration followed manufacturer's recommendations, and both calibration and analysis were performed by an experienced laboratory technician.

### *Physical function*

The short physical performance battery (SPPB) was used to evaluate physical function. It consists of three different tests: a) Static balance, which consists of placing the feet in three different positions (feet together, foot in the middle and foot in front of each other) each for at least 10 seconds.

Chair stand test (five times sit-to-stand) consisted of getting up completely from the chair as quickly as possible five times in a row, without stopping between repetitions.<sup>23</sup> After demonstration, participants were positioned seated with arms crossed over the chest and hands touching the shoulders. Test started after a verbal command and ended when the participant stood up for the fifth time. The time taken to complete the test was recorded by an examiner using a chronometer.

Gait speed test consisted of walking a distance of four meters twice, with the fastest time being used to calculate the result (m/s).<sup>23</sup> A four-meter course was demarcated on the floor using bright tapes, and after demonstration, participants were instructed to stand with both feet touching the starting line and to begin walking at their usual pace after a verbal command. The time taken to complete the test was recorded by an examiner using a chronometer.

Static balance test involved positioning the feet in three different positions, which

should be held for up to 10 seconds: a) standing with the feet together (side-by-side standing); b) standing with one foot partially in front (semi-tandem stand); and c) standing with one foot forward (tandem stand).<sup>23</sup> After demonstration, participants were instructed to perform the test while an examiner used a chronometer to record the time.

Participants were then was classified according to the SPBB recommendations, where the minimum score can be 0 or the maximum 12, according to the participant's performance. In our case, people with an 8-point score were classified as low physical function, taking into account the cut-off points presented by the EWGSOP2<sup>31</sup>.

#### *Determination of sarcopenic status.*

The diagnosis of sarcopenia was made according to the European Working Group on Sarcopenia in the Elderly (EWGSOP)<sup>31</sup>, using muscle strength as the main diagnostic factor for sarcopenia. The algorithm staged: a) no sarcopenia (conserved muscle strength); b) probable sarcopenia (low muscle strength); c) sarcopenia (low muscle strength, lower muscle mass); d) severe sarcopenia (low muscle strength, lower muscle mass, and low physical function simultaneously). Low muscle strength was considered when grip strength was <27 kgf for men and <16 kgf for women; low muscle mass was considered when ASM / h<sup>2</sup> was <7.0 kg/m<sup>2</sup> for men and <5.5 kg/m<sup>2</sup> for women, and low physical function occurred when SPPB was <8 points.

#### *Level of physical activity*

The level of physical activity was analyzed by the Baecke test, which works for PLHIV<sup>88</sup>, where we could see the physical activities of the participants in the last 12 months, activities such as: daily routine and sports.

### **Statistical Analysis**

Descriptive statistics are presented as mean  $\pm$  standard deviation for continuous variables, and as prevalence (percentage) for categorical variables. Data normality was checked through Shapiro-Wilk test, Levene test was used to analyze the homogeneity of variances. Independent *t*-test were used to examine differences in baseline scores for parametric and non-parametric variables respectively, and a two-way repeated measures ANOVA followed by Bonferroni post hoc test was used to determine the effects of statin use. Chi-square test was used to determine differences in contingency tables. All analyses were performed using SPSS 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and a *p*-value<0.05 was considered significant.

## **RESULTS**

Table 1 demonstrates the general characteristics of the participants. A total of 108 PLHIV were firstly included in the study, 54 under statin usage and 54 PLHIV not using statins. Most of them were white, Asian or Indian (80.5%). Participants were 54.44 ( $\pm 8.75$ ) years old. The average time living with HIV and ART average usage were 12.82 ( $\pm 7.52$ ) and 13.41 ( $\pm 7.19$ ) years, respectively. Twenty-five percent of the participants were smokers.

Results demonstrated no differences between groups regarding age, BMI, total cholesterol, LDL and HDL. Statins use in PLHIV with hypercholesterinemia was 54, were 20 (29.4%) was simvastatin users, 29 (42.6%) were atorvastatin users and 5 (7.4%) using other statins. None of the PLHIV without hypercholesterinemia used statins (Table 1).

**Table 1.** Participant's general characteristics

	PLHIV (n=54) (%)	PLHIV using statins (n=54) (%)	p-value
Age (years)	54.41±8.69	54.48±8.82	0.96
Height (m)	1.62±0.10	1.61±0.09	0.65
Weight (Kg)	70.41±14.52	75.32±19.66	0.14
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	26.78±5.68	28.64±6.23	0.10
<b>Race</b>			
Black	10 (18.5)	11 (20.3)	0.66
White, Asian or Indian	44 (81.5)	43 (79.7)	0.66
<b>Smoke</b>			
Actually	14 (26)	13 (24)	0.72
Not actually	19 (35.2)	16 (29.6)	0.72
Never Smoke	21 (38.8)	25 (46.4)	0.72
<b>HIV characteristics</b>			
Time living with HIV (years)	12.82±7.52	13.41±7.19	0.68
Time of ART use (years)	10.96±6.59	12.63±7.18	0.21
Viral Load	5909.02±22037	1806.55±9208	0.21
CD4+ lymphocytes (cells/mm <sup>3</sup> )	662.63±351.60	683.81±308.10	0.74
CD8+ lymphocytes (cells /mm <sup>3</sup> )	1107.85±446.73	1104.51±490.46	0.97
CD4+/CD8+	0.67±0.39	0.72±0.40	0.52
<b>Cholesterol characteristics</b>			
Total cholesterol (mg/dL)	206.03±44.85	203.28±50.90	0.81
HDL (mg/dL)	46.87±13.43	48.58±18.72	0.66
LDL (mg/dL)	124.97±40.34	120.02±41.22	0.61
TG (mg/dL)	174±104.52	196.13±101.41	0.38
NRTI + INSTI	5 (9.3)	3 (5.6)	0.22
NRTI + PI + INSTI	3 (5.6)	1 (1.9)	0.22
Other	6 (11.1)	2 (3.6)	0.22
<b>Anti-cholesterol drugs usage</b>			
Simvastatin	0	20 (37.1)	<0.01
Atorvastatin	0	29 (53.7)	<0.01
Others	0	5 (9.2)	<0.01
No use	54 (100)	0	<0.01

Using t test for continues variables and chi square test for categorical variables. PLHIV, (People Living with HIV); HIV, Human Immunodeficiency Virus; ART, HIV Antiretroviral Therapy; Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation, and categorical variables are expressed as absolute (relative).

Table 2 presents the hallmarks of sarcopenia determined in PLHIV with and without statin use. No differences on BMI, muscle mass, strength and functional performance were demonstrated between PLHIV with and without statin use (Table 2).

**Table 2.** Hallmarks of sarcopenia determined in PLHIV with and without statin use.

	PLHIV (n=54)	PLHIV using statins (n=54)	p-value
Age (years)	54.41 $\pm$ 8.69	54.48 $\pm$ 8.82	0.96
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	26.78 $\pm$ 5.68	28.64 $\pm$ 6.23	0.10
<b>Muscle quantity</b>			
Fat Mass (kg)	22.65 $\pm$ 11.51	25.14 $\pm$ 11.22	0.28
ASM/h <sup>2</sup> (kg)	7.44 $\pm$ 1.21	7.78 $\pm$ 1.56	0.23
ASM (kg/m <sup>2</sup> )	19.94 $\pm$ 4.94	20.64 $\pm$ 5.78	0.51
<b>Muscle strength</b>			
Handgrip Strength (kgf)	32.18 $\pm$ 10.31	31.82 $\pm$ 11.44	0.86
Chair Stand Test (s)	2.70 $\pm$ 1.19	2.75 $\pm$ 1.10	0.81
<b>Muscle performance</b>			
Gait Speed (m/s)	1.13 $\pm$ 0.28	1.16 $\pm$ 0.43	0.66
Balance (point)	3.81 $\pm$ 0.55	3.74 $\pm$ 0.67	0.53
SPPB (point)	10.09 $\pm$ 1.87	9.98 $\pm$ 1.96	0.76

Using t test for continues variables. PLHIV, (People Living with HIV); ASM/h<sup>2</sup>, Appendicular Skeletal Muscle Mass Index; ASM, Appendicular Skeletal Muscle Mass; SPPB, Short Physical Performance Battery.

The hallmarks of sarcopenia among men and women are presented in Table 3. Twenty-three men and thirty-one women were classified as statin users, that were paired for age and sex with no-hypercholesterolemic PLHIV. The results demonstrated that men PLHIV with statin use presented higher BMI and fat mass than men PLHIV without hypercholesterolemia. Men PLHIV with statin use also presented higher appendicular skeletal muscle mass when compared to men PLHIV without hypercholesterolemia. None difference was demonstrated between women PLHIV with and without statin use (Table 3).

**Table 3.** Hallmarks of sarcopenia determined in men and women living with HIV with and without statin use.

	Men			Women		
	PLHIV (n=23)	PLHIV using Statins (n=23)	p-value	PLHIV (n=31)	PLHIV using Statins (n=31)	p-value
Age (years)	54.43±9.09	54.39±9.03	0.98	54.39±8.53	54.55±8.82	0.94
Height (m)	1.72±0.06	1.69±0.07	0.18	1.55±0.06	1.55±0.06	0.77
Weight (Kg)	75.84±10.92	84.62±18.43	0.06	66.39±15.67	68.42±17.85	0.63
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	25.50±3.49	29.24±5.09	<0.01	27.73±6.77	28.21±7.01	0.78
<b>Muscle quantity</b>						
Fat Mass (kg)	18.27±9.21	24.65±11.73	0.06	25.82±12.10	25.48±11.06	0.91
ASM/h <sup>2</sup> (kg)	8.30±0.71	8.89±1.12	0.05	6.82±1.11	6.95±1.31	0.69
ASM (kg/m <sup>2</sup> )	24.86±2.56	25.59±4.25	0.50	16.38±2.59	16.93±3.56	0.50
<b>Functional aptitude</b>						
Handgrip Strength (kgf)	40.65±9.29	41.34±9.33	0.80	26.17±5.83	24.51±6.45	0.29
Chair Stand Test (s)	2.48±1.23	3.09±1.04	0.07	2.87±1.14	2.50±1.10	0.20
Gait Speed (m/s)	1.13±0.32	1.04±0.18	0.25	1.13±0.26	1.25±0.54	0.26
Balance score	3.91±0.28	3.70±0.76	0.20	3.74±0.68	3.77±0.61	0.84
SPPB score	9.91±1.88	10.65±1.66	0.16	10.23±1.89	9.48±2.04	0.14

Using t test for continues variables. PLHIV, (People Living with HIV); ASM/h<sup>2</sup>, Appendicular Skeletal Muscle Mass Index; ASM, Appendicular Skeletal Muscle Mass; SPPB, Short Physical Performance Battery. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation.

When stratified statin type usage, there were no differences between simvastatin user and atorvastatin user regarding age, BMI, fat mass, handgrip strength, chair stand test, ASM, SPPB, total cholesterol, LDL and HDL.

Table 4. demonstrates DXA test for lean mass, fat free mass, total fat mass and RSIM determination, as well as isokinetic muscle strength test for PLHIV with and without statin use. A total of 71 PLHIV were included in the second phase of the study, the sample for our analyses was PLHIV (12 individuals) and PLHIV with statin use (12 individuals). Participants were approximately 56.13 ( $\pm 6.56$ ) years old. Results demonstrated no differences between groups regarding lean mass, fat free mass, RSMI, peak torque, torque at 30.0 degrees and total work.

**Table 4.** Bone densitometry test and Isokinetic muscle testing, in PLHIV with and without statin use.

	PLHIV (n=12)	PLHIV using statins (n=12)	p-value
Age (years)	55.96±6.36	56.30±6.76	0.90
<b>Body composition</b>			
Weight (kg)	69.57±14.08	76.08±22.64	0.40
Lean soft Mass (g)	41786.92±11328.76	45132.42±12805.64	0.50
Fat free mass (g)	44074.67±11858.87	47453.17±13313.71	0.51
Total Fat Mass (kg)	24202.17±6115.14	28068.00±12417.443	0.34
Total Fat Mass (%)	37.05±7.81	37.74±8.18	0.83
RSMI (kg/m <sup>2</sup> )	7.21±1.26	7.44±1.65	0.70
<b>Isokinetic Muscle test</b>			
Extension 60deg/Sec			
Peaktorque	101.30±51.75	105.58±46.77	0.83
Peak TQ/BW (%)	148.17±51.90	141.51±50.13	0.75
Time to peak torque (msec)	601.81±96.21	658.33±127.05	0.24
Torque at 30.0 degrees (N-m)	41.35±20.20	45.15±21.76	0.67
Torque at 0.18 seconds (N-m)	54.31±27.71	52.95±25.01	0.90
Work/Body weight	148.13±49.73	139.85±50.01	0.69
Total work (J)	459.75±221.55	454.83±203.79	0.95
Flexion 60deg/Sec			
Peaktorque	46.42±22.25	51.16±23.38	0.62
Peak TQ/BW (%)	69.10±25.41	69.35±28.03	0.98
Time to peak torque (msec)	734.54±414.25	785.00±272.24	0.73
Torque at 30.0 degrees (N-m)	24.54±17.40	24.95±17.14	0.95
Torque at 0.18 seconds (N-m)	23.91±18.37	22.87±17.55	0.89
Work/Body weight	76.24±31.90	76.18±34.10	0.99
Total work (J)	221.49±130.28	236.25±119.25	0.77

Using T test for continues variables. DXA, Bone density scan; PLHIV, (People Living with HIV); RSMI, Relative skeletal muscle mass index; Peak TQ/BW:, Peak torque/Body weight; Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation.

## DISCUSSION

Our main findings were that statins usage is not associated with reduction of muscle mass, muscle strength, or physical dysfunction among PLHIV. This data was demonstrated when muscle mass and strength were determined clinically and when more precise laboratory measurements of muscle mass and strength were made. Indeed, when more precise techniques were used, such as dual X-ray absorptiometry images and an isokinetic dynamometer for muscle mass and muscle force determination, respectively; our data shown PLHIV using statins presented higher muscle mass demonstrated by elevated lean mass and fat-free mass than PLHIV without statins usage. When stratified by classes, simvastatin and atorvastatin demonstrated no differences for all parameters determined. All this together makes us refute our initial hypothesis that statins usage could exacerbate sarcopenia in could among PLHIV.

Statins are largely used for the treatment of dyslipidemia because it decreases blood cholesterol levels, reducing cardiovascular events<sup>89</sup>, and decreasing mortality in the population with dyslipidemia<sup>90</sup>. Dyslipidemia and cardiovascular diseases are both prevalent condition among PLHIV, approximately three times higher than in people living without HIV<sup>15,16</sup>. In addition, improved lipid profile and lower mortality were demonstrated in PLHIV using statins therapy compared to that one not using statins<sup>24,25</sup>. Indeed, statins are of clinical importance in PLHIV in the era of ART.

Because some studies have demonstrated skeletal muscle side effects attributed to statins, including a severer myalgia rhabdomyolysis<sup>91,92,67,68,69,70</sup>, clinical and scientific alerts have been posed to statins usage among the specific population, especially those largely susceptible to muscle wasting and sarcopenia. According to Banach et al.<sup>91</sup>, the among all adverse effects associated with statin therapy, the most prevalent are muscle-related (~3-5% among statins users). Statin-associated muscle symptoms are one of the principal reasons for statin non-adherence and/or discontinuation, contributing to adverse cardiovascular outcomes<sup>93</sup>. Indeed, in ~60% of former statin users, the main reason for statin non-adherence or discontinuation was the onset of side effects, predominantly muscle-related effects<sup>94</sup>(..). In addition, preclinical studies have shown that statins decrease mitochondrial function, attenuate energy production, and alter muscle protein degradation, thereby providing muscle wasting and muscle symptoms<sup>95,96,97</sup>. Skeletal muscle impairments are recognized as an important aging and chronic disease-associated condition among PLHIV; though HIV is seldom considered a risk factor for sarcopenia in guidelines or position papers for the general population<sup>\*\*</sup>. Indeed, sarcopenia is now an important health-related problem among PLHIV,

since PLHIV frequently experience additional risk factors for sarcopenia, such as the elevated prevalence of comorbidities, physical inactivity, smoking, and nowadays, aging. However, the effects and interaction between statins usage and sarcopenia outcomes among PLHIV are poorly investigated.

In contrast to that presented above, our data demonstrated that PLHIV using statins, had more conserved muscle mass (lean mass and greater fat-free mass), and did not show a decrease in strength or physical function, when compared to that PLHIV without statins usage. Considering that, it seems that statins provide a protection against muscle loss imposed by HIV-ART in PLHIV. In fact, the statins-induced skeletal muscle side effects are controversial and some studies have demonstrated protection attributed to statins in muscle-impaired conditions. Studies have proposed that statins may acting as a hypolipidemic agent, also have other actions and effects called "pleiotropic effects", where they have several mechanisms of action with results in terms of muscle health such as reduction of species reactive oxygen (ROS) in the endothelial tissue<sup>98,99</sup>, increased release of nitric oxide that improves endothelial function<sup>100</sup>, inhibition of cytokines (IL-1 $\beta$ ) release in the endothelium<sup>101</sup> and reduction in C-Reactive protein test (CRP)<sup>102,103,104,105</sup>. Also, studies on statin users have shown no myalgia or reduced muscle strength or physical function<sup>106</sup>. Data from the *Intervention For Endpoint Reduction (LIFE)*<sup>107</sup> study, indicated that statin users and non-users had both benefits from the physical activities<sup>108</sup>. Parker et al<sup>109</sup> demonstrated that the treatment with statins (80mg/day) for a period of six months in healthy people of three age groups (20-39, 40-54 and > 55 years old), had no significant results in relation to the placebo group in the muscle strength and exercise performance. A systematic review of trials with statin users failed to determine whether statin use improved physical function in young people. However, we can adopt the theory that statins in the HIV population with dyslipidemia can become a protective factor for the prevention of sarcopenia.

Thus, the lack of agreement in the literature leads us to think that there is still not enough data to indicate that statins alter muscle health in relation to mass, strength and physical function among PLHIV. It is important therefore implement clinical determination of muscle health among PLHIV, to obtain more information that allow focusing the efforts in the prevention of sarcopenia.

Our study have some limitations that may be considered. Firstly, not having a control group without HIV infection, which could allow us to make magnitude comparisons, seems to be the principal limitation of this study. As a cross-sectional study, we were unable to assess the rate of muscle mass loss or recovery in patients with and without statin treatment. However, we feel that our study emphasizes the possibility that changes in muscle performance inherent in the use of statins may occur. In the general population, muscle mass reaches its maximum peak between 25-35 years, remains stable until 45-50 years and after that, begins to decrease

at an annual rate of 1-2%<sup>110</sup>. This rate increases up to 1.5% per year between the years 50-60, and 3% per year from the age of 60. In the only HIV study with an adequate number of patients and a 5-year follow-up (FRAM study), it appears that the rate of muscle loss in men is similar to that of controls, and slightly lower in women with HIV<sup>111</sup> compared to controls, raising a possible protective effect of fat on them. Finally, due to the small sample size, we were unable to assess the relationship between the type of statin and individual dosage in relation to the risk of sarcopenia, for the variables that define muscle health, but we took the largest ones, which were the simvastatin and atorvastatin group that today are the most used.

Some strengthen may also be highlighted. So far, some studies have been carried out relating sarcopenia and HIV; HIV and dyslipidemia and sarcopenia and dyslipidemia, but we did not find any that took into account the 3 variables. So, our study would be the first that relates HIV, sarcopenia and the statin usage. Thus, this study é significant since it permits a better understanding of the HIV treatments, and thus better guide health professionals for the early diagnosis and appropriate treatment of sarcopenia, the proper treatment of dyslipidemia and its possible interactions, thus ensuring a better quality of life. Thus, understanding the role that statins have in PLHIV with dyslipidemia, which together with therapies combined with physical activity help in the prevention of sarcopenia.

In conclusion, statins usage among PLHIV does not exacerbates sarcopenia hallmarks among PLHIV, such as muscle wasting, strength loss or muscle dysfunction. Indeed, it seems that statins may promote a protective effect in PLHIV against HIV and ART-induced loss of muscle mass and strength

**Acknowledgement:** David González was granted a Brazilian scholarship for OEA - Capes.

**Declaration of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

## REFERENCES

1. UNAIDS Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. (2019). Ending aids - Progress towards the 90-90-90 targets. Geneva: UNAIDS.
2. Tshering, P., Lhazeen, K., Wangdi, S., & Tshering, N. (2016). Twenty-two years of HIV infection in Bhutan: epidemiological profile. *Journal of Virus Eradication*, 2(Supplement 4), 45–48. [https://doi.org/10.1016/s2055-6640\(20\)31100-6](https://doi.org/10.1016/s2055-6640(20)31100-6)
3. Ministério da saúde do Brasil. (2017). Boletim Epidemiológico – HIV/AIDS. 2019. V, nº 01. Brasil: Ministério da saúde.
4. Alizon, S., & Magnus, C. (2012). Modelling the course of an HIV infection: Insights from ecology and evolution. *Viruses*, 4(10), 1984–2013. <https://doi.org/10.3390/v4101984>
5. Murphy, E. L., Collier, A. C., Kalish, L. A., Assmann, S. F., Para, M. F., Flanigan, T. P., Kumar, P. N., Mintz, L., Wallach, F. R., & Nemo, G. J. (2001). Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Annals of Internal Medicine*, 135(1), 17–26. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00005>
6. Marcus, J. L., Leyden, W. A., Alexeeff, S. E., Anderson, A. N., Hechter, R. C., Hu, H., Lam, J. O., Towner, W. J., Yuan, Q., Horberg, M. A., &

- Silverberg, M. J. (2020). Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. *JAMA Network Open*, 3(6), e207954. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7954>
7. Akl, L. D., Valadares, A. L. R., Moraes, M. J. de, Pinto-Neto, A. M., Lagrutta, B., & Costa-Paiva, L. (2017). Metabolic syndrome in HIV-infected middle-aged women on antiretroviral therapy: prevalence and associated factors. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 21(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.02.003>
8. Cahn, P., Rolón, M. J., Figueroa, M. I., Gun, A., Patterson, P., & Sued, O. (2017). Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *Journal of the International AIDS Society*, 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.7448/IAS.20.01.21678>
9. Dimala, C. A., Atashili, J., Mbuagbaw, J. C., Wilfred, A., & Monekosso, G. L. (2016). A comparison of the diabetes risk score in HIV/AIDS patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and HAART-naïve patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. *PLoS ONE*, 11(5), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155560>
10. Cheng, W., Wu, Y., Dou, Z., Ma, Y., Sun, L., Li, Z., Wu, H., & Zhang, F. (2014). The prevalence and relevant factors of hyperglycemia in AIDS patients receiving antiretroviral therapy in a single center. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 53(6), 446–449.
11. Oliveira, V. H. F., Borsari, A. L., Webel, A. R., Erlandson, K. M., & Deminice, R. (2020). Sarcopenia in people living with the Human Immunodeficiency Virus: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(7), 1009–1021. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0637-0>
12. Smith, R. L., de Boer, R., Brul, S., Budovskaya, Y., & van der Spek, H. (2013). Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Frontiers in Genetics*, 3(JAN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00328>
13. Bonato, M., Galli, L., Passeri, L., Longo, V., Pavei, G., Bossolasco, S., Bertocchi, C., Cernuschi, M., Balconi, G., Merati, G., Lazzarin, A., La Torre, A., & Cinque, P. (2017). A pilot study of brisk walking in sedentary combination antiretroviral treatment (cART)-treated patients: Benefit on soluble and cell inflammatory markers. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2095-9>
14. Nasi, M., De Biasi, S., Gibellini, L., Bianchini, E., Pecorini, S., Bacca, V., ... & Cossarizza, A. (2017). Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clinical & Experimental Immunology*, 187(1), 44–52.
15. Nguyen, K. A., Peer, N., Mills, E. J., & Kengne, A. P. (2016). A meta-analysis of the metabolic syndrome prevalence in the global HIV-infected population. *PLoS ONE*, 11(3), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150970>
16. Maggi, P., Di Biagio, A., Rusconi, S., Cicalini, S., D'Abbraccio, M., d'Ettore, G., Martinelli, C., Nunnari, G., Sighinolfi, L., Spagnuolo, V., & Squillace, N. (2017). Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: A review. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2626-z>
17. Atun, R., Davies, J. I., Gale, E. A. M., Bärnighausen, T., Beran, D., Kengne, A. P., Levitt, N. S., Mangugu, F. W., Nyirenda, M. J., Ogle, G. D., Ramaiya, K., Sewankambo, N. K., Sobngwi, E., Tesfaye, S., Yudkin, J. S., Basu, S., Bommer, C., Heeseemann, E., Manne-Goehler, J., ... Werfalli, M. (2017). Diabetes in sub-Saharan Africa: from clinical care to health policy. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 5(8), 622–667. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30181-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30181-X)
18. Hong, S., Chang, Y., Jung, H. S., Yun, K. E., Shin, H., & Ryu, S. (2017). Relative muscle mass and the risk of incident type 2 diabetes: A cohort study. *PLoS ONE*, 12(11), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188650>
19. Wang, Y., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2005). Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(3), 555–563. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.3.555>
20. Cheng, W., Wu, Y., Dou, Z., Ma, Y., Sun, L., Li, Z., Wu, H., & Zhang, F. (2014). The prevalence and relevant factors of hyperglycemia in AIDS patients receiving antiretroviral therapy in a single center. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 53(6), 446–449.
21. Petoumenos, K., Worm, S. W., Fontas, E., Weber, R., De Wit, S., Bruyand, M., Reiss, P., El-Sadr, W., D'Arminio Monforte, A., Friis-Møller, N., Lundgren, J. D., & Law, M. G. (2012). Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Journal of the International AIDS Society*, 15(2), 1–10. <https://doi.org/10.7448/IAS.15.2.17426>
22. Hadigan, C., Meigs, J. B., Corcoran, C., Rietschel, P., Piecuch, S., Basgoz, N., Davis, B., Sax, P., Stanley, T., Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., & Grinspoon, S. (2001). Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human

- immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clinical Infectious Diseases*, 32(1), 130–139. <https://doi.org/10.1086/317541>
- 23.** Chastain, D. B., Stover, K. R., & Riche, D. M. (2017). Evidence-based review of statin use in patients with HIV on antiretroviral therapy. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, 8, 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2017.01.004>
- 24.** Moore, R. D., Bartlett, J. G., & Gallant, J. E. (2011). Association between use of HMG coa reductase inhibitors and mortality in HIV-Infected patients. *PLoS ONE*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021843>
- 25.** Overton, E. T., Kitch, D., Benson, C. A., Hunt, P. W., Stein, J. H., Smurzynski, M., Ribaud, H. J., & Tebas, P. (2013). Effect of statin therapy in reducing the risk of serious non-AIDS-defining events and nonaccidental death. *Clinical Infectious Diseases*, 56(10), 1471–1479. <https://doi.org/10.1093/cid/cit053>
- 26.** Parker, B. A., & Thompson, P. D. (2012). Effect of statins on skeletal muscle: Exercise, myopathy, and muscle outcomes. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 40(4), 188–194. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e31826c169e>
- 27.** Bruckert, E., Hayem, G., Dejager, S., Yau, C., & Bégaud, B. (2005). Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 19(6), 403–414. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
- 28.** Krishnan, G. M., & Thompson, P. D. (2010). The effects of statins on skeletal muscle strength and exercise performance. *Current Opinion in Lipidology*, 21(4), 324–328. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32833c1edf>
- 29.** Allard, N. A. E., Schirris, T. J. J., Verheggen, R. J., Russel, F. G. M., Rodenburg, R. J., Smeitink, J. A. M., Thompson, P. D., Hopman, M. T. E., & Timmers, S. (2018). Statins affect skeletal muscle performance: Evidence for disturbances in energy metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(1), 75–84. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01561>
- 30.** Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr* [Internet]. 1997 May 1;127(5):990S-991S. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/127/5/990S/4724144>
- 31.** Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., & Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 39(4), 412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- 32.** Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Bautmans, I., Baeyens, J. P., Cesari, M., ... Schols, J. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 48(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- 33.** Therapeutic, C. K. L., Lynn, C., & Kisner, A. (2021). *Imágenes de Allen CKL . Therapeutic exercise . Foundation a ... Therapeutic Exercise : Foundations and Techniques | Amazon ... Therapeutic Exercise : Foundations and Techniques ... Therapeutic Exercise : Foundations and ... - Amazon . com Therapeutic Exercise : Foundations and Techniques - F . A . ... Handbook of Human Factors and Ergonomics in Health Care and ( PDF ) Colby Lynn Allen Kisner Carolyn Therapeutic exercise ... Búsquedas relacionadas ejercicios fisioterapeúticos.* 4–5.
- 34.** Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* [Internet]. 2013 Mar 1;42(2):145–50. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afs191>.
- 35.** Santilli, V., Bernetti, A., Mangone, M., & Paoloni, M. (2014). Clinical definition of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 11(3), 177–180. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2014.11.3.177>
- 36.** Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The Healthcare Costs of Sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2004 Jan;52(1):80–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687319>
- 37.** Gale, C. R., Martyn, C. N., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2007). Grip strength, body composition, and mortality. *International Journal of Epidemiology*, 36(1), 228–235. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl224>
- 38.** Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The Healthcare Costs of Sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2004 Jan;52(1):80–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687319>
- 39.** Oliveira VHF, Borsari AL, Webel AR, Erlandson KM, Deminice R. Sarcopenia in people living with the Human Immunodeficiency Virus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jul;74(7):1009-1021. doi: 10.1038/s41430-020-0637-0. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32341489.
- 40.** Wang, T., Feng, X., Zhou, J., Gong, H., Xia, S., Wei, Q., Hu, X., Tao, R., Li, L., Qian, F.,

- & Yu, L. (2016). Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Scientific Reports*, 6(December), 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep38937>
41. Murata, Y., Kadoya, Y., Yamada, S., & Sanke, T. (2018). Sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence and related clinical factors. *Diabetology International*, 9(2), 136–142. <https://doi.org/10.1007/s13340-017-0339-6>
42. Pereira, R. A., Cordeiro, A. C., Avesani, C. M., Carrero, J. J., Lindholm, B., Amparo, F. C., Amodeo, C., Cuppari, L., & Kamimura, M. A. (2015). Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: Prevalence and association with mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(10), 1718–1725. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv133>
43. Jones, S. E., Maddocks, M., Kon, S. S. C., Canavan, J. L., Nolan, C. M., Clark, A. L., Polkey, M. I., & Man, W. D. C. (2015). Sarcopenia in copd: Prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*, 70(3), 213–218. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206440>
44. Yarasheski, K. E., Scherzer, R., Kotier, D. P., Dobs, A. S., Tien, P. C., Lewis, C. E., Kronmal, R. A., Heymsfield, S. B., Bacchetti, P., & Grunfeld, C. (2011). Age-related skeletal muscle decline is similar in HIV-infected and uninfected individuals. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 66 A(3), 332–340. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq228>
45. Echeverría, P., Bonjoch, A., Puig, J., Estany, C., Ornelas, A., Clotet, B., & Negredo, E. (2018). High Prevalence of Sarcopenia in HIV-Infected Individuals. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5074923>
46. Capeau, J. (2011). Premature aging and premature age-related comorbidities in HIV-infected patients: Facts and hypotheses. *Clinical Infectious Diseases*, 53(11), 1127–1129. <https://doi.org/10.1093/cid/cir628>
47. Dock, J. N., & Effros, R. B. (2011). Role of CD8 T cell replicative senescence in human aging and in HIV-mediated immunosenescence. *Aging and Disease*, 2(5), 382–397.
48. Deeks, S. G., Verdin, E., & McCune, J. M. (2012). Immunosenescence and HIV. *Current Opinion in Immunology*, 24(4), 501–506. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.05.004>
49. Bartlett, J. G. (2004). Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV medicine association of the infectious disease society of America and the adult AIDS clinical trials group. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 12(3), 182–183. <https://doi.org/10.1097/01.idc.0000129851.34508.48>
50. Kroll, A. F., Sprinz, E., Leal, S. C., Labrêa, M. da G., & Setúbal, S. (2012). Prevalence of obesity and cardiovascular risk in patients with HIV/AIDS in Porto Alegre, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 56(2), 137–141. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302012000200007>
51. Crum-Cianflone, N., Roediger, M. P., Eberly, L., Headd, M., Marconi, V., Ganesan, A., Weintrob, A., Barthel, R. V., Fraser, S., & Agan, B. K. (2010). Increasing Rates of Obesity among HIV-Infected Persons during the HIV Epidemic. *PLoS ONE*, 5(4), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010106>
52. Oliveira, V. H. F., Wiechmann, S. L., Narciso, A. M. S., Webel, A. R., & Deminice, R. (2018). Muscle strength is impaired in men but not in women living with HIV taking antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*, 23(1), 11–19. <https://doi.org/10.3851/IMP3159>
53. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Atherosclerosis preclínica por infección por VIH: mediciones del grosor íntima-medial de la carótida del estudio FRAM. *SIDA*. 2009; 23 : 1841-189.
54. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH: asociación con terapia antirretroviral. Resultados del estudio DAD. *SIDA*. 2003; 17 : 1179-1193.
55. Wiggins, B. S., Lamprecht, D. G., Page, R. L., & Saseen, J. J. (2017). Recommendations for Managing Drug–Drug Interactions with Statins and HIV Medications. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 17(5), 375–389. <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0222-7>
56. Wiggins, B. S., Saseen, J. J., Page, R. L., Reed, B. N., Sneed, K., Kostis, J. B., Lanfear, D., Virani, S., & Morris, P. B. (2016). Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in Patients with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 134(21), e468–e495. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000456>
57. Dube MP. , Stein JH., A. J. (2018). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. *Department of Health and Human Services*, 40(Build 29393). <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

58. Grunfeldt, C., Jensen, P., & Feingold, R. (1992). Lipid, Lipoproteins, Triglyceride clearance and Cytokine in Human Immunodeficiency Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74(5), 1045–1052.
59. Kellick, K. A., Bottorff, M., & Toth, P. P. (2014). A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(3 SUPPL), S30–S46. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.010>
60. Pham, P. A., La Porte, C. J. L., Lee, L. S., Van Heeswijk, R., Sabo, J. P., Elgadi, M. M., Piliro, P. J., Barditch-Crovo, P., Fuchs, E., Flexner, C., & Cameron, D. W. (2009). Differential effects of tipranavir plus ritonavir on atorvastatin or rosuvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(10), 4385–4392. <https://doi.org/10.1128/AAC.00449-09>
61. Aziz, A., Azdiah, S., Mcstea, M., Bashah, A., Syuhada, N., Chong, M. L., ... & Tan, M. P. (2018). Assessment of sarcopenia in virally suppressed HIV-infected Asians receiving treatment. *Aids*, 32(8), 1025-1034.
62. Neuvonen, P. J., Niemi, M., & Backman, J. T. (2006). Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 80(6), 565–581. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.09.003>
63. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. (2001). *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 10(3), 202–216. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892001000900016>
64. Roca, B. (2003). Trastornos metabólicos relacionados con el VIH y el tratamiento antirretroviral. *Anales de Medicina Interna*, 20(11), 585–593. <https://doi.org/10.4321/s0212-71992003001100008>
65. Of, P., Eventsdeath, C., Pravastatinpatients, W., Coronary, W., Disease, H., Range, B., Initial, O. F., & Levels, C. (1998). Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*, 339(19), 1349–1357. <https://doi.org/10.1056/nejm199811053391902>
66. Magalhães, M. E. C. (2005). Mecanismos de rabiomiólise com as estatinas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85(SUPPL. 5), 42–44. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2005002400011>
67. Myopathy, N. R. S., Joy, T. R., & Hegele, R. A. (2015). *Review*.
68. Tomaszewski, M., Stępień, K. M., Tomaszewska, J., & Czuczwar, S. J. (2011). Statin-induced myopathies. *Pharmacological Reports*, 63(4), 859–866. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70601-6](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70601-6)
69. Mohassel, P., & Mammen, A. L. (2013). The spectrum of statin myopathy. *Current Opinion in Rheumatology*, 25(6), 747–752. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000434673.85515.89>
70. Sahebkar, A., Cicero, A. F. G., Di Giosia, P., Pomilio, I., Stamerra, C. A., Giorgini, P., Ferri, C., von Haehling, S., Banach, M., & Jamialahmadi, T. (2020). Pathophysiological mechanisms of statin-associated myopathies: possible role of the ubiquitin-proteasome system. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(5), 1177–1186. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12579>
71. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403–14.
72. Traustadóttir, T., Stock, A. A., & Harman, S. M. (2008). High-dose statin use does not impair aerobic capacity or skeletal muscle function in older adults. *Age*, 30(4), 283–291. <https://doi.org/10.1007/s11357-008-9070-3>
73. Agostini, J. V., Tinetti, M. E., Han, L., McAvay, G., Foody, J. A. M., & Concato, J. (2007). Effects of statin use on muscle strength, cognition, and depressive symptoms in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(3), 420–425. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01071.x>
74. Parker, B. A., Capizzi, J. A., Grimaldi, A. S., Clarkson, P. M., Cole, S. M., Keadle, J., Chipkin, S., Pescatello, L. S., Simpson, K., Michael White, C., & Thompson, P. D. (2013). Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*, 127(1), 96–103. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>
75. Kapoor, P. K. D., Richards, S. D., & Kumar, B. N. (2001). Brief communication. *CME Bulletin Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 5(2), 71. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2532.1999.00230.x>
76. Scott, D., Blizzard, L., Fell, J., & Jones, G. (2009). Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *Qjm*, 102(9), 625–633. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp093>
77. Gordon, C. C., Chumlea, W. C., & Alex, F. (2021). *Anthropometric standardization reference manual (Book, 1988 ... SciELO Brasil - www.scielo.br Modulo 2- antropometria - Medida e Avaliação em Educação ... 2–3*.
78. Sardinha, L. B., Lohman, T. G., Teixeira, P. J., Guedes, D. P., & Going, S. B. (1998).

- Comparison of air displacement plethysmography with dual-energy X-ray absorptiometry and 3 field methods for estimating body composition in middle-aged men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 786–793. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.4.786>
- 79.** Janssen, I., Heymsfield, S. B., Baumgartner, R. N., & Ross, R. (2000). Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Journal of Applied Physiology*, 89(2), 465–471. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.2.465>
- 80.** <sup>1</sup>Kac, G., Velásquez-Meléndez, G., & Coelho, M. A. S. (2001). Fatores associados à obesidade abdominal em mulheres em idade reprodutiva. *Revista de Saúde Pública*, 35(1), 46–51. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102001000100007>
- 81.** Britto, E. P. De, & Mesquita, E. T. (2008). *Bioimpedância Elétrica Aplicada à Insuficiência Cardíaca*. 21(3), 178–183.
- 82.** Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Vashi, P. G., King, J., Dahlk, S. L., Grutsch, J. F., & Lis, C. G. (2009). Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: Implications for prognosis in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 9(March), 1634–1638. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-37>
- 83.** <sup>1</sup> Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(6):134-38.
- 84.** Gupta, D., Lis, C. G., Dahlk, S. L., King, J., Vashi, P. G., Grutsch, J. F., & Lammersfeld, C. A. (2008). The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutrition Journal*, 7(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-19>
- 85.** Barbosa-Silva, M. C. G., Barros, A. J. D., Wang, J., Heymsfield, S. B., & Pierson, R. N. (2005). Bioelectrical impedance analysis: Population reference values for phase angle by age and sex. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82(1), 49–52. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.1.49>
- 86.** Eickemberg, M., De Oliveira, C. C., Roriz, A. K. C., & Sampaio, L. R. (2011). Bioelectric impedance analysis and its use for nutritional assessments. *Revista de Nutrição*, 24(6), 883–893. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732011000600009>
- 87.** Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., Scherr, P. A., & Wallace, R. B. (1994). A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission Energetic cost of walking in older adults View project IOM committee on cognitive agi. *Journal of Gerontology*, 49(2), 85–94.
- 88.** Florindo, A. A., De Oliveira Latorre, M. D. R. D., Dos Santos, E. C. M., Negrão, C. E., Azevedo, L. F., & Cotrim Segurado, A. A. (2006). Validity and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity among people living with HIV/AIDS. *Cadernos de Saude Publica*, 22(3), 535–541. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2006000300008>
- 89.** Vaughan, C. J., & Gotto, A. M. (2004). Update on statins: 2003. *Circulation*, 110(7), 886–892. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000139312.10076.BA>
- 90.** Hallal, P. C., & Lee, I. M. (2013). Prescription of physical activity: An undervalued intervention. *The Lancet*, 381(9864), 356–357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61804-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61804-2)
- 91.** Banach, M., Rizzo, M., Toth, P. P., Farnier, M., Davidson, M. H., Al-Rasadi, K., Aronow, W. S., Athyros, V., Djuric, D. M., Ezhov, M. V., Greenfield, R. S., Hovingh, G. K., Kostner, K., Serban, C., Lighezan, D., Frasc, Z., Moriarty, P. M., Muntner, P., Goudev, A., ... Mikhailidis, D. P. (2015). Statin intolerance - An attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*, 11(1), 1–23. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.49807>
- 92.** Gluba-Brzozka, A., Franczyk, B., Toth, P. P., Rysz, J., & Banach, M. (2016). Molecular mechanisms of statin intolerance. *Archives of Medical Science*, 12(3), 645–658. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59938>
- 93.** Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A., Vladutiu, G. D., Raal, F. J., Ray, K. K., Roden, M., Stein, E., Tokgözoğlu, L., Nordestgaard, B. G., Bruckert, E., De Backer, G., Krauss, R. M., Laufs, U., Santos, R. D., Hegele, R. A., Hovingh, G. K., Leiter, L. A., Mach, F., ... Ginsberg, H. N. (2015). Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*, 36(17), 1012–1022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- 94.** Cohen, J. D., Brinton, E. A., Ito, M. K., & Jacobson, T. A. (2012). Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *Journal of Clinical Lipidology*, 6(3), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>

95. Sirvent, P., Mercier, J., Vassort, G., & Lacampagne, A. (2005). Simvastatin triggers mitochondria-induced Ca<sup>2+</sup> signaling alteration in skeletal muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 329(3), 1067–1075. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.02.070>
96. Dirks, A. J., & Jones, K. M. (2006). Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 291(6). <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00226.2006>
97. Sirvent, P., Bordenave, S., Vermaelen, M., Roels, B., Vassort, G., Mercier, J., Raynaud, E., & Lacampagne, A. (2005). Simvastatin induces impairment in skeletal muscle while heart is protected. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 338(3), 1426–1434. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.10.108>
98. <sup>1</sup> Saijonmaa, O., Nyman, T., Stewen, P., & Fyhrquist, F. (2004). Atorvastatin completely inhibits VEGF-induced ACE upregulation in human endothelial cells. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 286(6 55-6), 2096–2102. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00894.2003>
99. Europe, A., & Europe, J. (2021). *Atorvastatin improves cardiac function of rats with chron cardiac failure*. 1–2.
100. Feron, O., Dessy, C., Desager, J., & Balligand, J. (2001). Through a Decrease in Caveolin Abundance. *Louvain Medical*, 113–118.
101. Inoue, I., Goto, S., Mizotani, K., Awata, T., Mastunaga, T., Kawai, S., Nakajima, T., Hokari, S., Komoda, T., & Katayama, S. (2000). Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect. *Life Sciences*, 67(8), 863–876. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00680-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00680-9)
102. Krum, H., Ashton, E., Reid, C., Kalff, V., Rogers, J., Amarena, J., Singh, B., & Tonkin, A. (2007). Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose HMG CoA Reductase Inhibitor Therapy on Ventricular Remodeling, Pro-Inflammatory Cytokines and Neurohormonal Parameters in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 13(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.09.008>
103. Bardou, M., Barkun, A., & Martel, M. (2010). Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut*, 59(11), 1572–1585. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.190900>
104. Ray, K. K., Cannon, C. P., Cairns, R., Morrow, D. A., Rifai, N., Kirtane, A. J., McCabe, C. H., Skene, A. M., Gibson, C. M., Ridker, P. M., & Braunwald, E. (2005). Relationship between uncontrolled risk factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(8), 1417–1424. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.024>
105. Földes, G., von Haehling, S., Okonko, D. O., Jankowska, E. A., Poole-Wilson, P. A., & Anker, S. D. (2008). Fluvastatin reduces increased blood monocyte Toll-like receptor 4 expression in whole blood from patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*, 124(1), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.12.024>
106. Panza, G. A., Taylor, B. A., Dada, M. R., & Thompson, P. D. (2015). Changes in muscle strength in individuals with statin-induced myopathy: A summary of 3 investigations. *Journal of Clinical Lipidology*, 9(3), 351–356. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.01.004>
107. Henderson, R. M., Lovato, L., Miller, M. E., Fielding, R. A., Church, T. S., Newman, A. B., Buford, T. W., Pahor, M., McDermott, M. M., Stafford, R. S., Lee, D. S. H., & Kritchevsky, S. B. (2016). Effect of Statin Use on Mobility Disability and its Prevention in At-risk Older Adults: The LIFE Study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(11), 1519–1524. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw057>
108. R.M. Henderson, *et al.* Effect of statin use on mobility disability and its prevention in at-risk older adults: the LIFE study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 71 (2016), pp. 1519-1524
109. B.A. Parker, *et al.* Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*, 127 (2012), pp. 96-103
110. Doherty, T. J. (2003). Invited review: Aging and sarcopenia. *Journal of Applied Physiology*, 95(4), 1717–1727. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00347.2003>
111. Yarasheski KE, Scherzer R, Kotler DP, Dobs AS, Tien PC, Lewis CE, et al. Age-related skeletal muscle decline is similar in HIV-infected and uninfected individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Mar;66(3):332-40.

## **7. CONCLUSÃO**

A redução de massa muscular e a sarcopenia, são problemas que ocorrem com frequência na população HIV em uma idade precoce. Sua etiologia não é bem conhecida, pois é multifatorial, mas os resultados indicam que o uso de estatinas em PVHIV com uso da TARV, diminuiu a redução de tecido muscular, comparado com PVHIV sem uso de estatinas. Assim, os resultados obtidos sugerem que as estatinas tem efeitos protetores na conservação de massa magra e massa isenta de gordura, dessa forma as estatinas podem ser usadas como uma ferramenta para diminuir a redução do tecido muscular, que finalmente levam ao desenvolvimento de sarcopenia na população HIV.

## REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> UNAIDS Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. (2019). Ending aids - Progress towards the 90-90-90 targets. Geneva: UNAIDS.
- <sup>2</sup> Tshering, P., Lhazeen, K., Wangdi, S., & Tshering, N. (2016). Twenty-two years of HIV infection in Bhutan: epidemiological profile. *Journal of Virus Eradication*, 2(Supplement 4), 45–48. [https://doi.org/10.1016/s2055-6640\(20\)31100-6](https://doi.org/10.1016/s2055-6640(20)31100-6)
- <sup>3</sup> Ministério da saúde do Brasil. (2017). Boletim Epidemiológico – HIV/AIDS. 2019. V, nº 01. Brasil: Ministério da saúde.
- <sup>4</sup> Alizon, S., & Magnus, C. (2012). Modelling the course of an HIV infection: Insights from ecology and evolution. *Viruses*, 4(10), 1984–2013. <https://doi.org/10.3390/v4101984>
- <sup>5</sup> Murphy, E. L., Collier, A. C., Kalish, L. A., Assmann, S. F., Para, M. F., Flanigan, T. P., Kumar, P. N., Mintz, L., Wallach, F. R., & Nemo, G. J. (2001). Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Annals of Internal Medicine*, 135(1), 17–26. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00005>
- <sup>6</sup> Marcus, J. L., Leyden, W. A., Alexeeff, S. E., Anderson, A. N., Hechter, R. C., Hu, H., Lam, J. O., Towner, W. J., Yuan, Q., Horberg, M. A., & Silverberg, M. J. (2020). Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. *JAMA Network Open*, 3(6), e207954. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7954>
- <sup>7</sup> Akl, L. D., Valadares, A. L. R., Moraes, M. J. de, Pinto-Neto, A. M., Lagrutta, B., & Costa-Paiva, L. (2017). Metabolic syndrome in HIV-infected middle-aged women on antiretroviral therapy: prevalence and associated factors. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 21(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.02.003>
- <sup>8</sup> Cahn, P., Rolón, M. J., Figueroa, M. I., Gun, A., Patterson, P., & Sued, O. (2017). Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *Journal of the International AIDS Society*, 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.7448/IAS.20.01.21678>
- <sup>9</sup> Dimala, C. A., Atashili, J., Mbuagbaw, J. C., Wilfred, A., & Monekosso, G. L. (2016). A comparison of the diabetes risk score in HIV/AIDS patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and HAART-naïve patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. *PLoS ONE*, 11(5), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155560>
- <sup>10</sup> Cheng, W., Wu, Y., Dou, Z., Ma, Y., Sun, L., Li, Z., Wu, H., & Zhang, F. (2014). The prevalence and relevant factors of hyperglycemia in AIDS patients receiving antiretroviral therapy in a single center. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 53(6), 446–449.
- <sup>11</sup> Oliveira, V. H. F., Borsari, A. L., Webel, A. R., Erlandson, K. M., & Deminice, R. (2020). Sarcopenia in people living with the Human Immunodeficiency Virus: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(7), 1009–1021. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0637-0>
- <sup>12</sup> Smith, R. L., de Boer, R., Brul, S., Budovskaya, Y., & van der Spek, H. (2013). Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Frontiers in Genetics*, 3(JAN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00328>
- <sup>13</sup> Bonato, M., Galli, L., Passeri, L., Longo, V., Pavei, G., Bossolasco, S., Bertocchi, C., Cernuschi, M., Balconi, G., Merati, G., Lazzarin, A., La Torre, A., & Cinque, P. (2017). A pilot study of brisk walking in sedentary combination antiretroviral treatment (cART)- treated patients: Benefit on soluble and cell inflammatory markers. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2095-9>
- <sup>14</sup> Nasi, M., De Biasi, S., Gibellini, L., Bianchini, E., Pecorini, S., Bacca, V., ... & Cossarizza, A. (2017). Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clinical & Experimental Immunology*, 187(1), 44–52.
- <sup>15</sup> Nguyen, K. A., Peer, N., Mills, E. J., & Kengne, A. P. (2016). A meta-analysis of the metabolic syndrome prevalence in the global HIV-infected population. *PLoS ONE*, 11(3), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150970>
- <sup>16</sup> Maggi, P., Di Biagio, A., Rusconi, S., Cicalini, S., D'Abbraccio, M., d'Ettore, G., Martinelli, C., Nunnari, G., Sighinolfi, L., Spagnuolo, V., & Squillace, N. (2017). Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: A review. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2626-z>
- <sup>17</sup> Atun, R., Davies, J. I., Gale, E. A. M., Bärnighausen, T., Beran, D., Kengne, A. P., Levitt, N. S., Mangugu, F. W., Nyirenda, M. J., Ogle, G. D., Ramaiya, K., Sewankambo, N. K., Sobngwi, E., Tesfaye, S., Yudkin, J. S., Basu, S., Bommer, C., Heesemann, E., Manne-Goehler, J., ... Werfalli, M. (2017).

Diabetes in sub-Saharan Africa: from clinical care to health policy. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 5(8), 622–667. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30181-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30181-X)

<sup>18</sup> Hong, S., Chang, Y., Jung, H. S., Yun, K. E., Shin, H., & Ryu, S. (2017). Relative muscle mass and the risk of incident type 2 diabetes: A cohort study. *PLoS ONE*, 12(11), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188650>

<sup>19</sup> Wang, Y., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2005). Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(3), 555–563. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.3.555>

<sup>20</sup> Cheng, W., Wu, Y., Dou, Z., Ma, Y., Sun, L., Li, Z., Wu, H., & Zhang, F. (2014). The prevalence and relevant factors of hyperglycemia in AIDS patients receiving antiretroviral therapy in a single center. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 53(6), 446–449.

<sup>21</sup> Petoumenos, K., Worm, S. W., Fontas, E., Weber, R., De Wit, S., Bruyand, M., Reiss, P., El-Sadr, W., D'Arminio Monforte, A., Friis-Moller, N., Lundgren, J. D., & Law, M. G. (2012). Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Journal of the International AIDS Society*, 15(2), 1–10. <https://doi.org/10.7448/IAS.15.2.17426>

<sup>22</sup> Hadigan, C., Meigs, J. B., Corcoran, C., Rietschel, P., Piecuch, S., Basgoz, N., Davis, B., Sax, P., Stanley, T., Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., & Grinspoon, S. (2001). Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clinical Infectious Diseases*, 32(1), 130–139. <https://doi.org/10.1086/317541>

<sup>23</sup> Chastain, D. B., Stover, K. R., & Riche, D. M. (2017). Evidence-based review of statin use in patients with HIV on antiretroviral therapy. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, 8, 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2017.01.004>

<sup>24</sup> Moore, R. D., Bartlett, J. G., & Gallant, J. E. (2011). Association between use of HMG coa reductase inhibitors and mortality in HIV-Infected patients. *PLoS ONE*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021843>

<sup>25</sup> Overton, E. T., Kitch, D., Benson, C. A., Hunt, P. W., Stein, J. H., Smurzynski, M., Ribaud, H. J., & Tebas, P. (2013). Effect of statin therapy in reducing the risk of serious non-AIDS-defining events and nonaccidental death. *Clinical Infectious Diseases*, 56(10), 1471–1479. <https://doi.org/10.1093/cid/cit053>

<sup>26</sup> Parker, B. A., & Thompson, P. D. (2012). Effect of statins on skeletal muscle: Exercise, myopathy, and muscle outcomes. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 40(4), 188–194. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e31826c169e>

<sup>27</sup> Bruckert, E., Hayem, G., Dejager, S., Yau, C., & Bégaud, B. (2005). Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 19(6), 403–414. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>

<sup>28</sup> Krishnan, G. M., & Thompson, P. D. (2010). The effects of statins on skeletal muscle strength and exercise performance. *Current Opinion in Lipidology*, 21(4), 324–328. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32833c1edf>

<sup>29</sup> Allard, N. A. E., Schirris, T. J. J., Verheggen, R. J., Russel, F. G. M., Rodenburg, R. J., Smeitink, J. A. M., Thompson, P. D., Hopman, M. T. E., & Timmers, S. (2018). Statins affect skeletal muscle performance: Evidence for disturbances in energy metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(1), 75–84. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01561>

<sup>30</sup> Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr* [Internet]. 1997 May 1;127(5):990S-991S. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/127/5/990S/4724144>

<sup>31</sup> Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., & Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 39(4), 412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>

<sup>32</sup> Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Bautmans, I., Baeyens, J. P., Cesari, M., ... Schols, J. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 48(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>

<sup>33</sup> Therapeutic, C. K. L., Lynn, C., & Kisner, A. (2021). *Imágenes de Allen CKL . Therapeutic exercise . Foundation a ... Therapeutic Exercise : Foundations and Techniques | Amazon ... Therapeutic Exercise : Foundations and Techniques ... Therapeutic Exercise : Foundations and ... - Amazon . com Therapeutic Exercise : Foundations and Techniques - F . A . ... Handbook of Human Factors and Ergonomics in Health Care and ( PDF ) Colby Lynn Allen Kisner Carolyn Therapeutic exercise ... Búsquedas relacionadas ejercicios fisioterapeuticos. 4–5.*

- <sup>34</sup> Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* [Internet]. 2013 Mar 1;42(2):145–50. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afs191>.
- <sup>35</sup> Santilli, V., Bernetti, A., Mangone, M., & Paoloni, M. (2014). Clinical definition of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 11(3), 177–180. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2014.11.3.177>
- <sup>36</sup> Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The Healthcare Costs of Sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2004 Jan;52(1):80–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687319>
- <sup>37</sup> Gale, C. R., Martyn, C. N., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2007). Grip strength, body composition, and mortality. *International Journal of Epidemiology*, 36(1), 228–235. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl224>
- <sup>38</sup> Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The Healthcare Costs of Sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2004 Jan;52(1):80–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687319>
- <sup>39</sup> Oliveira VHF, Borsari AL, Webel AR, Erlandson KM, Deminice R. Sarcopenia in people living with the Human Immunodeficiency Virus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jul;74(7):1009-1021. doi: 10.1038/s41430-020-0637-0. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32341489.
- <sup>40</sup> Wang, T., Feng, X., Zhou, J., Gong, H., Xia, S., Wei, Q., Hu, X., Tao, R., Li, L., Qian, F., & Yu, L. (2016). Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Scientific Reports*, 6(December), 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep38937>
- <sup>41</sup> Murata, Y., Kadoya, Y., Yamada, S., & Sanke, T. (2018). Sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence and related clinical factors. *Diabetology International*, 9(2), 136–142. <https://doi.org/10.1007/s13340-017-0339-6>
- <sup>42</sup> Pereira, R. A., Cordeiro, A. C., Avesani, C. M., Carrero, J. J., Lindholm, B., Amparo, F. C., Amodeo, C., Cuppari, L., & Kamimura, M. A. (2015). Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: Prevalence and association with mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(10), 1718–1725. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv133>
- <sup>43</sup> Jones, S. E., Maddocks, M., Kon, S. S. C., Canavan, J. L., Nolan, C. M., Clark, A. L., Polkey, M. I., & Man, W. D. C. (2015). Sarcopenia in copd: Prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*, 70(3), 213–218. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206440>
- <sup>44</sup> Yarasheski, K. E., Scherzer, R., Kotier, D. P., Dobs, A. S., Tien, P. C., Lewis, C. E., Kronmal, R. A., Heymsfield, S. B., Bacchetti, P., & Grunfeld, C. (2011). Age-related skeletal muscle decline is similar in HIV-infected and uninfected individuals. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 66 A(3), 332–340. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq228>
- <sup>45</sup> Echeverría, P., Bonjoch, A., Puig, J., Estany, C., Ornelas, A., Clotet, B., & Negrodo, E. (2018). High Prevalence of Sarcopenia in HIV-Infected Individuals. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5074923>
- <sup>46</sup> Capeau, J. (2011). Premature aging and premature age-related comorbidities in HIV-infected patients: Facts and hypotheses. *Clinical Infectious Diseases*, 53(11), 1127–1129. <https://doi.org/10.1093/cid/cir628>
- <sup>47</sup> Dock, J. N., & Effros, R. B. (2011). Role of CD8 T cell replicative senescence in human aging and in HIV-mediated immunosenescence. *Aging and Disease*, 2(5), 382–397.
- <sup>48</sup> Deeks, S. G., Verdin, E., & McCune, J. M. (2012). Immunosenescence and HIV. *Current Opinion in Immunology*, 24(4), 501–506. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.05.004>
- <sup>49</sup> Bartlett, J. G. (2004). Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV medicine association of the infectious disease society of America and the adult AIDS clinical trials group. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 12(3), 182–183. <https://doi.org/10.1097/01.idc.0000129851.34508.48>
- <sup>50</sup> Kroll, A. F., Sprinz, E., Leal, S. C., Labrêa, M. da G., & Setúbal, S. (2012). Prevalence of obesity and cardiovascular risk in patients with HIV/AIDS in Porto Alegre, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 56(2), 137–141. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302012000200007>
- <sup>51</sup> Crum-Cianflone, N., Roediger, M. P., Eberly, L., Headd, M., Marconi, V., Ganesan, A., Weintrob, A., Barthel, R. V., Fraser, S., & Agan, B. K. (2010). Increasing Rates of Obesity among HIV-Infected Persons during the HIV Epidemic. *PLoS ONE*, 5(4), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010106>
- <sup>52</sup> Oliveira, V. H. F., Wiechmann, S. L., Narciso, A. M. S., Webel, A. R., & Deminice, R. (2018). Muscle strength is impaired in men but not in women living with HIV taking antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*, 23(1), 11–19. <https://doi.org/10.3851/IMP3159>

- <sup>53</sup> Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Atherosclerosis preclínica por infección por VIH: mediciones del grosor íntima-medial de la carótida del estudio FRAM. *SIDA*. 2009; 23 : 1841-189.
- <sup>54</sup> Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH: asociación con terapia antirretroviral. Resultados del estudio DAD. *SIDA*. 2003; 17 : 1179-1193.
- <sup>55</sup> Wiggins, B. S., Lamprecht, D. G., Page, R. L., & Saseen, J. J. (2017). Recommendations for Managing Drug–Drug Interactions with Statins and HIV Medications. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 17(5), 375–389. <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0222-7>
- <sup>56</sup> Wiggins, B. S., Saseen, J. J., Page, R. L., Reed, B. N., Sneed, K., Kostis, J. B., Lanfear, D., Virani, S., & Morris, P. B. (2016). Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in Patients with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 134(21), e468–e495. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000456>
- <sup>57</sup> Dube MP. , Stein JH., A. J. (2018). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. *Department of Health and Human Services*, 40(Build 29393). <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- <sup>58</sup> Grunfeldt, C., Jensen, P., & Feingold, R. (1992). Lipid, Lipoproteins, Triglyceride clearance and Cytokine in Human Immunodeficiency Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74(5), 1045–1052.
- <sup>59</sup> Kellick, K. A., Bottorff, M., & Toth, P. P. (2014). A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(3 SUPPL), S30–S46. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.010>
- <sup>60</sup> Pham, P. A., La Porte, C. J. L., Lee, L. S., Van Heeswijk, R., Sabo, J. P., Elgadi, M. M., Piliero, P. J., Barditch-Crovo, P., Fuchs, E., Flexner, C., & Cameron, D. W. (2009). Differential effects of tipranavir plus ritonavir on atorvastatin or rosuvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(10), 4385–4392. <https://doi.org/10.1128/AAC.00449-09>
- <sup>61</sup> Aziz, A., Azdiah, S., Mcstea, M., Bashah, A., Syuhada, N., Chong, M. L., ... & Tan, M. P. (2018). Assessment of sarcopenia in virally suppressed HIV-infected Asians receiving treatment. *Aids*, 32(8), 1025-1034.
- <sup>62</sup> Neuvonen, P. J., Niemi, M., & Backman, J. T. (2006). Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 80(6), 565–581. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.09.003>
- <sup>63</sup> Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. (2001). *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 10(3), 202–216. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892001000900016>
- <sup>64</sup> Roca, B. (2003). Trastornos metabólicos relacionados con el VIH y el tratamiento antirretroviral. *Anales de Medicina Interna*, 20(11), 585–593. <https://doi.org/10.4321/s0212-71992003001100008>
- <sup>65</sup> Of, P., Eventsdeath, C., Pravastatinpatients, W., Coronary, W., Disease, H., Range, B., Initial, O. F., & Levels, C. (1998). Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*, 339(19), 1349–1357. <https://doi.org/10.1056/nejm199811053391902>
- <sup>66</sup> Magalhães, M. E. C. (2005). Mecanismos de rabiomiólise com as estatinas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85(SUPPL. 5), 42–44. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2005002400011>
- <sup>67</sup> Myopathy, N. R. S., Joy, T. R., & Hegele, R. A. (2015). *Review*.
- <sup>68</sup> Tomaszewski, M., Stępień, K. M., Tomaszewska, J., & Czuczwar, S. J. (2011). Statin-induced myopathies. *Pharmacological Reports*, 63(4), 859–866. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70601-6](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70601-6)
- <sup>69</sup> Mohassel, P., & Mammen, A. L. (2013). The spectrum of statin myopathy. *Current Opinion in Rheumatology*, 25(6), 747–752. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000434673.85515.89>
- <sup>70</sup> Sahebkar, A., Cicero, A. F. G., Di Giosia, P., Pomilio, I., Stamerra, C. A., Giorgini, P., Ferri, C., von Haehling, S., Banach, M., & Jamialahmadi, T. (2020). Pathophysiological mechanisms of statin-associated myopathies: possible role of the ubiquitin-proteasome system. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(5), 1177–1186. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12579>
- <sup>71</sup> Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403–14.
- <sup>72</sup> Traustadóttir, T., Stock, A. A., & Harman, S. M. (2008). High-dose statin use does not impair aerobic capacity or skeletal muscle function in older adults. *Age*, 30(4), 283–291. <https://doi.org/10.1007/s11357-008-9070-3>

- <sup>73</sup> Agostini, J. V., Tinetti, M. E., Han, L., McAvay, G., Foody, J. A. M., & Concato, J. (2007). Effects of statin use on muscle strength, cognition, and depressive symptoms in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(3), 420–425. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01071.x>
- <sup>74</sup> Parker, B. A., Capizzi, J. A., Grimaldi, A. S., Clarkson, P. M., Cole, S. M., Keadle, J., Chipkin, S., Pescatello, L. S., Simpson, K., Michael White, C., & Thompson, P. D. (2013). Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*, *127*(1), 96–103. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>
- <sup>75</sup> Kapoor, P. K. D., Richards, S. D., & Kumar, B. N. (2001). Brief communication. *CME Bulletin Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, *5*(2), 71. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2532.1999.00230.x>
- <sup>76</sup> Scott, D., Blizzard, L., Fell, J., & Jones, G. (2009). Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *Qjm*, *102*(9), 625–633. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp093>
- <sup>77</sup> Gordon, C. C., Chumlea, W. C., & Alex, F. (2021). *Anthropometric standardization reference manual (Book, 1988 ... SciELO Brasil - www.scielo.br Modulo 2- antropometria - Medida e Avaliação em Educação ... 2–3.*
- <sup>78</sup> Sardinha, L. B., Lohman, T. G., Teixeira, P. J., Guedes, D. P., & Going, S. B. (1998). Comparison of air displacement plethysmography with dual-energy X-ray absorptiometry and 3 field methods for estimating body composition in middle-aged men. *American Journal of Clinical Nutrition*, *68*(4), 786–793. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.4.786>
- <sup>79</sup> Janssen, I., Heymsfield, S. B., Baumgartner, R. N., & Ross, R. (2000). Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Journal of Applied Physiology*, *89*(2), 465–471. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.2.465>
- <sup>80</sup> Kac, G., Velásquez-Meléndez, G., & Coelho, M. A. S. (2001). Fatores associados à obesidade abdominal em mulheres em idade reprodutiva. *Revista de Saúde Pública*, *35*(1), 46–51. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102001000100007>
- <sup>81</sup> Britto, E. P. De, & Mesquita, E. T. (2008). *Bioimpedância Elétrica Aplicada à Insuficiência Cardíaca*. *21*(3), 178–183.
- <sup>82</sup> Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Vashi, P. G., King, J., Dahlk, S. L., Grutsch, J. F., & Lis, C. G. (2009). Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: Implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, *9*(March), 1634–1638. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-37>
- <sup>83</sup> Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2004; *80*(6):134-38.
- <sup>84</sup> Gupta, D., Lis, C. G., Dahlk, S. L., King, J., Vashi, P. G., Grutsch, J. F., & Lammersfeld, C. A. (2008). The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutrition Journal*, *7*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-19>
- <sup>85</sup> Barbosa-Silva, M. C. G., Barros, A. J. D., Wang, J., Heymsfield, S. B., & Pierson, R. N. (2005). Bioelectrical impedance analysis: Population reference values for phase angle by age and sex. *American Journal of Clinical Nutrition*, *82*(1), 49–52. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.1.49>
- <sup>86</sup> Eickemberg, M., De Oliveira, C. C., Roriz, A. K. C., & Sampaio, L. R. (2011). Bioelectric impedance analysis and its use for nutritional assessments. *Revista de Nutrição*, *24*(6), 883–893. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732011000600009>
- <sup>87</sup> Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., Scherr, P. A., & Wallace, R. B. (1994). A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission Energetic cost of walking in older adults View project IOM committee on cognitive agi. *Journal of Gerontology*, *49*(2), 85–94.
- <sup>88</sup> Florindo, A. A., De Oliveira Latorre, M. D. R. D., Dos Santos, E. C. M., Negrão, C. E., Azevedo, L. F., & Cotrim Segurado, A. A. (2006). Validity and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity among people living with HIV/AIDS. *Cadernos de Saude Publica*, *22*(3), 535–541. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2006000300008>
- <sup>89</sup> Vaughan, C. J., & Gotto, A. M. (2004). Update on statins: 2003. *Circulation*, *110*(7), 886–892. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000139312.10076.BA>
- <sup>90</sup> Hallal, P. C., & Lee, I. M. (2013). Prescription of physical activity: An undervalued intervention. *The Lancet*, *381*(9864), 356–357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61804-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61804-2)
- <sup>91</sup> Banach, M., Rizzo, M., Toth, P. P., Farnier, M., Davidson, M. H., Al-Rasadi, K., Aronow, W. S., Athyros, V., Djuric, D. M., Ezhov, M. V., Greenfield, R. S., Hovingh, G. K., Kostner, K., Serban, C., Ligezan, D., Frasc, Z., Moriarty, P. M., Muntner, P., Goudev, A., ... Mikhailidis, D. P. (2015). Statin intolerance - An attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*, *11*(1), 1–23. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.49807>

- <sup>92</sup> Gluba-Brzozka, A., Franczyk, B., Toth, P. P., Rysz, J., & Banach, M. (2016). Molecular mechanisms of statin intolerance. *Archives of Medical Science*, 12(3), 645–658. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59938>
- <sup>93</sup> Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A., Vladutiu, G. D., Raal, F. J., Ray, K. K., Roden, M., Stein, E., Tokgözoğlu, L., Nordestgaard, B. G., Bruckert, E., De Backer, G., Krauss, R. M., Laufs, U., Santos, R. D., Hegele, R. A., Hovingh, G. K., Leiter, L. A., Mach, F., ... Ginsberg, H. N. (2015). Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*, 36(17), 1012–1022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- <sup>94</sup> Cohen, J. D., Brinton, E. A., Ito, M. K., & Jacobson, T. A. (2012). Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *Journal of Clinical Lipidology*, 6(3), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>
- <sup>95</sup> Sirvent, P., Mercier, J., Vassort, G., & Lacampagne, A. (2005). Simvastatin triggers mitochondria-induced Ca<sup>2+</sup> signaling alteration in skeletal muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 329(3), 1067–1075. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.02.070>
- <sup>96</sup> Dirks, A. J., & Jones, K. M. (2006). Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 291(6). <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00226.2006>
- <sup>97</sup> Sirvent, P., Bordenave, S., Vermaelen, M., Roels, B., Vassort, G., Mercier, J., Raynaud, E., & Lacampagne, A. (2005). Simvastatin induces impairment in skeletal muscle while heart is protected. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 338(3), 1426–1434. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.10.108>
- <sup>98</sup> Saijonmaa, O., Nyman, T., Stewen, P., & Fyhrquist, F. (2004). Atorvastatin completely inhibits VEGF-induced ACE upregulation in human endothelial cells. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 286(6 55-6), 2096–2102. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00894.2003>
- <sup>99</sup> Europe, A., & Europe, J. (2021). *Atorvastatin improves cardiac function of rats with chron cardiac failure*. 1–2.
- <sup>100</sup> Feron, O., Dessy, C., Desager, J., & Balligand, J. (2001). Through a Decrease in Caveolin Abundance. *Louvain Medical*, 113–118.
- <sup>101</sup> Inoue, I., Goto, S., Mizotani, K., Awata, T., Mastunaga, T., Kawai, S., Nakajima, T., Hokari, S., Komoda, T., & Katayama, S. (2000). Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect. *Life Sciences*, 67(8), 863–876. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00680-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00680-9)
- <sup>102</sup> Krum, H., Ashton, E., Reid, C., Kalff, V., Rogers, J., Amarena, J., Singh, B., & Tonkin, A. (2007). Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose HMG CoA Reductase Inhibitor Therapy on Ventricular Remodeling, Pro-Inflammatory Cytokines and Neurohormonal Parameters in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 13(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.09.008>
- <sup>103</sup> Bardou, M., Barkun, A., & Martel, M. (2010). Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut*, 59(11), 1572–1585. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.190900>
- <sup>104</sup> Ray, K. K., Cannon, C. P., Cairns, R., Morrow, D. A., Rifai, N., Kirtane, A. J., McCabe, C. H., Skene, A. M., Gibson, C. M., Ridker, P. M., & Braunwald, E. (2005). Relationship between uncontrolled risk factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(8), 1417–1424. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.024>
- <sup>105</sup> Földes, G., von Haehling, S., Okonko, D. O., Jankowska, E. A., Poole-Wilson, P. A., & Anker, S. D. (2008). Fluvastatin reduces increased blood monocyte Toll-like receptor 4 expression in whole blood from patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*, 124(1), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.12.024>
- <sup>106</sup> Panza, G. A., Taylor, B. A., Dada, M. R., & Thompson, P. D. (2015). Changes in muscle strength in individuals with statin-induced myopathy: A summary of 3 investigations. *Journal of Clinical Lipidology*, 9(3), 351–356. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.01.004>
- <sup>107</sup> Henderson, R. M., Lovato, L., Miller, M. E., Fielding, R. A., Church, T. S., Newman, A. B., Buford, T. W., Pahor, M., McDermott, M. M., Stafford, R. S., Lee, D. S. H., & Kritchevsky, S. B. (2016). Effect of Statin Use on Mobility Disability and its Prevention in At-risk Older Adults: The LIFE Study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(11), 1519–1524. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw057>
- <sup>108</sup> R.M. Henderson, *et al.* Effect of statin use on mobility disability and its prevention in at-risk older adults: the LIFE study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 71 (2016), pp. 1519-1524
- <sup>109</sup> B.A. Parker, *et al.* Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*, 127 (2012), pp. 96-103
- <sup>110</sup> Doherty, T. J. (2003). Invited review: Aging and sarcopenia. *Journal of Applied Physiology*, 95(4), 1717–1727. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00347.2003>

---

<sup>111</sup> Yarasheski KE, Scherzer R, Kotler DP, Dobs AS, Tien PC, Lewis CE, et al. Age-related skeletal muscle decline is similar in HIV-infected and uninfected individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Mar;66(3):332-40.

---

**ANEXOS****ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA – UEL****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DAS AÇÕES E CARACTERÍSTICAS NEUROMUSCULARES DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

**Pesquisador:** Rafael Deminice

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 67220817.1.0000.5231

**Instituição Proponente:** CEFE - PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA UEM/UEL

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.102.138

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências foram respondidas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

## APÊNDICE 1

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****“EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA SOBRE VARIÁVEIS MORFOLÓGICAS, DE DESEMPENHO, FUNCIONAIS, COGNITIVAS E BIOQUÍMICAS DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS”**

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **“EFEITO DO USO DE ESTATINAS SOBRE PARÂMETROS DEFINIDORES DA SARCOPENIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV”**, a ser realizada no município de **Londrina, Paraná**. O objetivo da pesquisa é avaliar o efeito de 3 semanas de suplementação de creatina sobre variáveis morfológicas, de desempenho, funcionais, cognitivas e bioquímicas de pessoas vivendo com HIV. Espera-se com esta pesquisa encontrar uma intervenção nutricional alternativa, segura e eficaz, e que possa ser utilizada de forma complementar à terapia antirretroviral, a fim de conter e/ou amenizar o aparecimento de efeitos adversos à terapia antirretroviral, em especial o aumento do risco cardiovascular, o aparecimento de doenças neurocognitivas e a perda da capacidade funcional que acomete as pessoas vivendo com HIV.

Todas as avaliações e atividades serão avaliadas e acompanhadas por profissionais devidamente qualificados e previamente treinados para tal finalidade. Sua participação é muito importante, e você estaria envolvido nas seguintes atividades:

- (1) Suplementação de 3 gramas/dia de creatina associada a 250 ml de bebida carboidratadas ou suplementação de 3 gramas/dia de maltodextrina (um tipo de carboidrato) durante 21 dias, **que será administrada e acompanhada por uma nutricionista (Flávia Troncon Rosa – CRN8-PR inscrição 8924);**
- (2) Preenchimento de questionários sobre prática de atividades físicas, hábitos alimentares, histórico médico, nível socioeconômico e avaliação cognitiva;
- (3) Medidas de massa corporal e estatura, e avaliação da composição corporal pelos métodos de Espessura de dobras cutâneas (teste realizado com a utilização de um compasso em diferentes pontos anatômicos do corpo [procedimento indolor e sem

---

qualquer tipo de risco]) e Impedância bioelétrica (deitado em um colchonete, dois pequenos eletrodos serão colocados na mão e pé direito e transmitirão uma pequena corrente elétrica que indicará a quantidade de água [procedimento indolor e sem qualquer tipo de risco]);

(4) Coleta de sangue venoso em jejum de 12 h por punção da veia braquial (região anterior do antebraço); coleta da primeira urina da manhã ou duas horas após a última micção; e coleta de tecido muscular do músculo vasto lateral (localizado na coxa), onde através de um pequeno corte na pele, será introduzida uma agulha no músculo que aplicará um corte no tecido muscular; **as coletas de sangue e urina serão realizadas por um profissional de enfermagem que atua junto à Instituição Co-participante (Casa de Maria), e a coleta de tecido muscular será realizada por um Médico habituado com a técnica que será utilizada (Dr. Alan Carlos Candido – CRM 34507);**

(5) Avaliação da força isocinética através da extensão e flexão de joelhos em um dinamômetro isocinético (para avaliação da força de membros inferiores);

(6) Coleta do sinal eletromiográfico de músculos da coxa durante a avaliação isocinética (durante o teste de força isocinética, quatro pequenos eletrodos de **superfície não-invasivos** serão colocados na coxa para o monitoramento da atividade elétrica muscular);

(7) Realização dos seguintes testes funcionais: teste de caminhada de 6 minutos (consiste em caminhar a maior distância possível durante este tempo), *Tandem Walk Test* (teste de equilíbrio que consiste em medir o tempo de uma caminhada, na medida em que a cada passo, o calcanhar deve estar diretamente à frente dos dedos do outro pé), e sentar e levantar da cadeira (consiste em levantar-se da cadeira até ficar na postura ereta e voltar à posição sentada, o mais rápido possível, durante 30 segundos).

Algumas das atividades e avaliações acima descritas envolvem alguns riscos que são:

- desconforto durante e formação de edema local após a coleta sanguínea;
- cansaço durante os testes físicos e a possibilidade de que alguns grupamentos musculares exigidos nos testes de força fiquem doloridos entre 24 e 48 horas após a realização dos mesmos;
- possibilidade de desconforto e dor local nas 48 horas após a coleta de tecido muscular;
- e referente à creatina, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária adverte que **“o consumo de creatina acima de 3g ao dia pode ser prejudicial à saúde”** e também que a creatina **“não deve ser consumida por crianças, gestantes, idosos e portadores de enfermidades”**

---

(Resolução de Diretoria Colegiada/ANVISA-MS – RDC nº 18 de 27 de abril de 2010).

efeito do uso de estatinas sobre parâmetros definidores da sarcopenia em pessoas vivendo com hiv

Além da realização das atividades e avaliações acima descritas, teremos acesso ao seu prontuário para a coleta de dados clínicos. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo você recusar-se a participar de qualquer avaliação ou mesmo desistir do estudo a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Após as análises, o material biológico será descartado de forma apropriada. Além disso, você não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa (transporte, alimentação, exames laboratoriais, uso da creatina, dentre outras) serão por nós custeadas e/ou ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação. Ao final do estudo, comprometemo-nos a retornar com os resultados de todas as avaliações, que serão entregues aos participantes.

Tendo em vista as pesquisas realizadas com outras populações clínicas, comprometo-me que os benefícios esperados neste estudo justificam o risco a que você será submetido (já descritos anteriormente). De qualquer forma, caso algum procedimento se concretize como risco, você será acompanhado por profissionais de saúde colaboradores de nosso laboratório e por profissionais atuantes na Instituição Co-participante (Casa de Maria). Assumo todas as responsabilidades financeiras e acadêmicas caso ocorram danos (físicos e/ou emocionais), e você será encaminhado para o devido tratamento caso necessário. Por fim, assumo que, caso você seja aleatorizado para o grupo que não será beneficiado com os procedimentos (grupo controle), você receberá o mesmo tratamento ao final do estudo, desde que comprovada sua eficácia.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar (**Rafael Deminice, Rua Luiz Lercó nº 399 – Bairro Terra Bonita – Londrina - Paraná, (43) 91916013 ou pelo email deminice@ig.com.br**), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: [cep268@uel.br](mailto:cep268@uel.br). Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue à você.

Londrina, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

---

**Rafael Deminice**

**Pesquisador Responsável**

RG: 34.770.938-2

\_\_\_\_\_, tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_