

# Polineuropatia secundária ao uso crônico de estatinas

## *Polineuropathy due to chronic use of statins*

Karina Magalhães de Castro Henriques<sup>1</sup>, Jackeline Moreira Campos Pereira<sup>2</sup>, Marco Orsini<sup>3</sup>, Marcos Raimundo Gomes de Freitas<sup>4</sup>

### RESUMO

Os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaryl coenzima-A (HMG-CoA) redutase têm eficácia comprovada em reduzir os níveis de colesterol e prevenir a inflamação do endotélio coronariano, cerebral e periférico. Os efeitos adversos devem ser conhecidos, pois sua suspensão pode levar à completa reversibilidade dos sintomas. São descritas complicações musculares, entre elas, mialgia, miosite e rhabdomiólise, além de complicações hepáticas, neuropatias e outras. Foram revistos 1 estudo experimental, 6 estudos populacionais, 25 relatos de casos e 2 revisões sobre o tema, a maioria apontando para a real existência dessa complicação. A neuropatia induzida por estatinas tem incidência aproximada de 12 por 100.000 pessoas-ano. Apresenta-se mais comumente como polineuropatia sensitivo-motora axonal de predomínio sensitivo. Em alguns casos, agravam neuropatias periféricas preexistentes. A fisiopatologia parece convergir para o comprometimento da cadeia respiratória mitocondrial. O diagnóstico baseia-se na relação temporal entre o uso ou suspensão da droga e o surgimento ou melhora dos sinais e sintomas. Os exames laboratoriais são fundamentais para excluir causas de neuropatias periféricas bem estabelecidas. O prognóstico relaciona-se com o momento de suspensão da droga, com relatos desde melhora completa até irreversibilidade.

**Palavras-chave:** Polineuropatia, estatinas, neuropatia periférica.

### ABSTRACT

Inhibitors of coenzyme A 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG-CoA) reductase inhibitors have proven to reduce cholesterol levels and prevent inflammation of the coronary, cerebral and peripheral endothelium. Adverse effects should be known, for its suspension can lead to complete reversibility of symptoms. Muscle complications are described, among them, myalgia, myositis and rhabdomyolysis, besides hepatic, neuropathies, and others. One experimental study and 6 population studies, 25 cases reports, and other 2 reviews were reviewed, most pointing to the actual existence of this complication. Statin induced neuropathy has an approximate incidence of 12 per 100,000 persons-year. It most commonly is presented as a sensorimotor axonal polyneuropathy predominantly sensory. In some cases it aggravates pre-existing peripheral neuropathies. The pathophysiology seems to converge to impairment of the mitochondrial respiratory chain. The diagnosis is based on the temporal relationship between the use or discontinuation of the drug and the emergence or improvement of signs and symptoms. Laboratory tests are essential to exclude well established causes of peripheral neuropathies. The prognosis is related to the moment of drug suspension, with reports from complete recovery to irreversibility.

**Keywords:** Polineuropathy, statins, peripheral neuropathy.

<sup>1</sup> Residente do Setor de Doenças Neuromusculares, Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Especializanda do Setor de Doenças Neuromusculares, Serviço de Neurologia do HUAP, UFF, Niterói, RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Professor do Programa de Mestrado/Doutorado em Neurologia/Neurociências do Setor de Doenças Neuromusculares, Serviço de Neurologia do HUAP, UFF, Niterói, RJ, Brasil.

<sup>4</sup> Professor titular e chefe do Setor de Doenças Neuromusculares, Serviço de Neurologia do HUAP, UFF, Niterói, RJ, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Dra. Karina Magalhães de Castro Henriques. Rua Doutor Tavares de Macedo, 136/1801, bloco B, Icaraí – 24220-211 – Niterói, RJ, Brasil. E-mail: karinamch@hotmail.com

## ESTATINAS

Os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaryl coenzima-A (HMG-CoA) redutase, comumente conhecidos como estatinas, constituem uma notável classe de medicamentos hipolipemiantes empregados na atualidade. A eficácia na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, além da segurança na administração das estatinas comprovados em estudos (4S, CARE, HPS, LIPID, WOSCOPS, SPARCLE),<sup>15</sup> tornou-as os principais hipolipemiantes.

Atualmente, sete estatinas são empregadas clinicamente: lovastatina (Mevacor®), pravastatina (Pravachol®), sinvastatina (Zocor®), derivado semisintético, e fluvastatina (Lescol®), primeiro agente totalmente sintético, derivado de mevalonolactona, produzido na forma racêmica. A nova geração de estatinas sintéticas, puras, é representada por atorvastatina (Lipitor®), rosuvastatina (Crestor®) e pitavastatina (Livalo®).<sup>8,16</sup>

As estatinas atuam primariamente no fígado, onde um sistema especial de transporte permite sua incorporação ao tecido hepático para biotransformação, com ampla variação tanto no seu sítio metabólico como na formação de metabólitos ativos, até sua eliminação pela bile. Alguns polimorfismos genéticos e a interação com alguns fármacos podem determinar dificuldade na sua captação, metabolização e eliminação.<sup>3</sup> O mecanismo de ação das estatinas para obtenção da redução do colesterol se deve à inibição reversível e competitiva da enzima HMG-CoA redutase, na conversão para mevalonato, um precursor do colesterol, por meio de uma afinidade desses fármacos com o sítio ativo da enzima. A principal indicação para uso das estatinas é o tratamento da hipercolesterolemia, que se refere aos níveis aumentados de colesterol na corrente sanguínea. Condições com elevadas concentrações de partículas LDL oxidadas, especialmente partículas LDL pequenas, estão associadas com a aterosclerose, que é a principal causa de doença arterial coronariana (DAC). Em contraste, as partículas de HDL têm sido identificadas como mecanismo pelo qual o colesterol e mediadores inflamatórios podem ser removidos da placa de ateroma. As taxas aumentadas de HDL estão relacionadas a taxas menores de progressão e até mesmo regressão dos ateromas. Os efeitos colaterais relacionados à medicação são principalmente hepáticos e musculares, e recentemente foi relatada neuropatia periférica.<sup>7,27,29</sup>

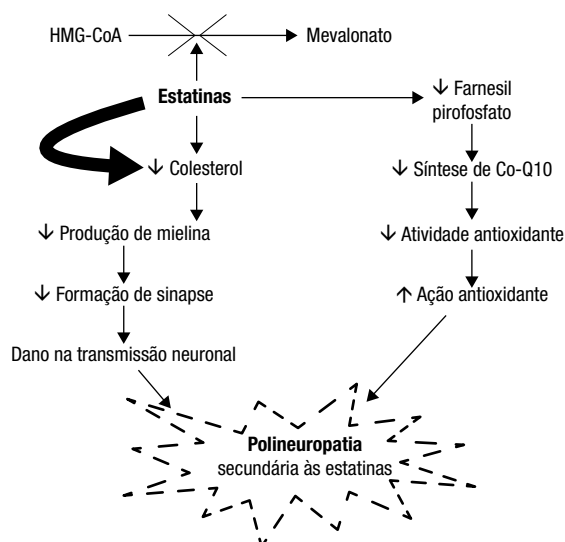
## NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR ESTATINAS

São descritas complicações musculares, entre elas, mialgia, miosite e rabdomiólise, além de complicações hepáticas, neuropatias e outras relacionadas a estatinas. Foram revistos 1 estudo experimental, 6 estudos populacionais, 25 relatos de casos e 2 revisões sobre a existência de neuropatias periféricas relacionadas a estatinas.<sup>1-34,39</sup>

## INCIDÊNCIA

Os dados disponíveis atualmente não são conclusivos para determinar a incidência. No entanto, uma revisão sistemática<sup>22</sup> de 2006, com um total de 16 relatos de casos publicados e quatro estudos de coorte, mostrou heterogeneidade entre eles. A estimativa combinada de risco relativo foi de 1,8 (95% IC 1,1-3,0). Os resultados indicam incidência de 12 por 100.000 pessoas-ano ou prevalência de 6 em 10.000 pessoas, ou 1 em 10.000 pacientes tratados por um ano.<sup>22</sup>

Existem várias hipóteses acerca de como as estatinas levam à neuropatia periférica. De acordo com os relatos de casos e estudos disponíveis até o momento, o risco desse efeito colateral parece aumentar com o tempo de uso e a dose total do medicamento. Teorias sugerem diversas causas: a própria redução nos níveis de colesterol; a inibição de ubiquinona; o bloqueio da síntese de dolicolfosfato; ou a inibição da isopentenilação de selenocisteína tRNA; e a inibição de remielinização<sup>4,22</sup> (Figura 1).



(Adaptada de: Bhalla *et al.*<sup>5</sup>)

**Figura 1.** Provável mecanismo causador de polineuropatia secundária ao uso de estatinas.

Coulson<sup>11</sup> refere que a polineuropatia (PNP) secundária a estatinas se relaciona com o tempo de uso, além de estar mais relacionada às estatinas lipofílicas como a sinvastatina e a lovastatina. Além disso, a neuropatia parece ser dose-dependente e estar relacionada com o maior tempo de exposição.<sup>10</sup>

Apesar dessas teorias, há ainda alguns autores, como Shi *et al.*,<sup>35</sup> que defendem o efeito benéfico das estatinas nas neuropatias periféricas atuando na redução da resposta inflamatória, por meio da diminuição da produção de citocinas.

## QUADRO CLÍNICO

Substâncias, quando administradas, promovem efeitos sistêmicos e, portanto, quando acometem o sistema nervoso periférico, fazem-no de forma difusa. Sendo assim, o quadro clínico de polineuropatia é mais provável do que o de mononeuropatias ou mononeuropatias múltiplas.

Os pacientes apresentam-se com quadro de polineuropatia insidiosa, de predomínio distal, em geral sensitivo, com abolição de reflexos, mas pode haver sintomas motores ou autonômicos. São descritos, porém, casos de neuropatias agudas ou subagudas.<sup>15</sup>

Existem casos atípicos relatados. Scola *et al.*,<sup>33</sup> Rajabally *et al.*,<sup>31</sup> Vaughan e Bell<sup>39</sup> e Sasson e Pesach<sup>32</sup> referem o uso de estatinas predispondo a neuropatias como mononeuropatia múltipla, síndrome de Guillain-Barré, neuropatia diabética autoimune com sintomas autonômicos e meralgia parestésica, respectivamente.

## ELETRONEUROMIOGRAFIA

Entre os casos relatados, 21 pacientes realizaram eletroneuromiografia (ENMG), e o acometimento axonal foi observado em 12 dos casos apresentados, 4 tinham comprometimento apenas de fibras finas, havia disfunção sensitiva isolada em 2 casos e 1 paciente teve PNP sensitivo-motora, sem referência de ser por acometimento axonal ou desmielinizante.<sup>6,11,21,30-33</sup>

## OUTROS EXAMES

Como sugerido por Boger *et al.*,<sup>6</sup> podem ser necessários novos estudos eletrofisiológicos que envolvam

avaliação de fibras finas, somáticas ou autonômicas, entre eles o QSART (*Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test*), o CPT (*Current Perception Threshold Testing*), o LEP (*Laser-Evoked Potentials*), o CHEPs (*Contact Heat-Evoked Potential Stimulators*), o *Microneurográfico C-fiber Recordings*, o SSR (*Sympathetic Skin Response*), o *Skin Vasomotor Temperature Testing*, o LDF (*Laser Doppler Flowmetry*), o *Cardiovascular Reflex Testing*, *Metaiodobenzylguanidine* (<sup>123</sup>I-MIBG) *Scintigraphy* ou, mais recentemente, a biópsia de pele.

## ASSOCIAÇÃO COM MIOPATIAS

Na maioria dos estudos, os grupos placebo e estudado apresentam entre 1% e 5% de complicações musculares.<sup>10</sup> Nos pacientes com neuropatia causada por estatina que apresentam dor generalizada, deve-se fazer eletromiografia para verificar a coexistência de miopatia.<sup>15</sup>

Os autores consideraram importante investigar, ainda, miopatias em todos os pacientes que desenvolvessem alterações musculares ou elevação nos níveis de CK em vigência do uso de estatinas.<sup>31,32,39</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico da PNP induzida por estatinas se dá principalmente por exclusão de outras PNP. A intolerância à glicose foi relacionada como responsável por muitas das PNP antes diagnosticadas como PNP idiopáticas por Singleton *et al.*,<sup>36</sup> em 2005, o que pode invalidar alguns estudos antigos, que relacionaram o uso de estatinas ao surgimento da doença e não consideraram a intolerância à glicose como critério de exclusão.

## TRATAMENTO

Interromper a terapia com estatinas e observar a melhora potencial é a conduta ideal até o momento e também é a chave do diagnóstico da PNP induzida por estatinas, após a exclusão de causas bem estabelecidas. Coulson,<sup>11</sup> após suspender o uso de estatinas, prescreveu ezetimiba 10 mg/dia ou niacina 2g diários, o que pode ser considerado uma opção terapêutica para a hipercolesterolemia.

Um caso isolado foi reportado, em que o paciente recebeu ubiquinona (coenzima Q10) 30 mg/dia, cursando com melhora da neuropatia induzida pela lovastatina.<sup>13</sup>

## COMORBIDADES

Estudo populacional de Corrao *et al.*<sup>10</sup> parece não comprovar que o risco de neuropatia periférica entre os pacientes com comorbidades seja maior. Os resultados sugerem que a associação entre agentes hipolipemiantes e PNP ocorre de forma independente da presença de comorbidades (doenças da tireoide, anemia, diabetes, insuficiência renal crônica e doenças do tecido conectivo). No entanto, ainda permanece incerta a necessidade de suspender ou evitar a terapia com estatinas nos pacientes que já apresentam comprometimento do sistema nervoso periférico ou que possuem doenças que predisõem ao seu surgimento.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico parece relacionar-se com o tempo de uso das estatinas e com o tempo entre o início dos sintomas e a suspensão da droga. Estudos sugerem que os pacientes que tiveram suspeita de PNP relacionada a estatinas, logo em seguida ao início dos sintomas, quando descontinuada a terapia, mostraram reversibilidade parcial ou completa do quadro.<sup>6</sup>

## COMENTÁRIOS

Após análise dos dados fornecidos, algumas questões podem ser discutidas. Os estudos populacionais apontam para a real existência de uma neuropatia periférica induzida por uso de estatinas, não conseguindo excluir essa possibilidade. Eles evidenciam que a PNP ocorre de forma independente da presença de comorbidades. A média de idade entre os relatos de casos encontrados foi de 56,25 anos (variando de 18 a 68 anos). O tempo médio de recuperação parcial ou completa após qualquer retirada da droga foi de 61 dias (variando de duas semanas a nove meses).<sup>12-18</sup>

A variabilidade genética entre indivíduos parece influenciar na resposta hipolipemiente das estatinas, na possibilidade de surgirem efeitos colaterais e na forma como estes se apresentam. Esse fator, além de outros,

como presença de comorbidades, interações medicamentosas, particularidades da estatina, dose e tempo de uso, pode ser responsável pela variabilidade de apresentações discutidas nos relatos de casos. O novo consenso da Academia Americana de Cardiologia,<sup>37</sup> com a proposta de expansão da indicação das estatinas, torna a discussão acerca dos efeitos colaterais cada vez mais relevante. Assim, novos estudos devem ser elaborados para melhores esclarecimentos sobre o tema.

## CONCLUSÃO

Considerando os dados observados, as estatinas superam em benefícios no que se refere à proteção contra eventos vasculares cardíacos, em relação aos efeitos adversos no sistema nervoso periférico. A evidência da ação em afecções que possam levar a várias oclusões arteriais e a rigidez de metas estabelecidas na terapia hipolipemiente (colesterol LDL < 70 mg/dl), além dos efeitos pleiotrópicos, tornam o uso dessas drogas extremamente necessário.

Assim como todos os medicamentos usados em grande proporção, os raros efeitos colaterais tornam-se situações de grande importância para conhecimento dos médicos.

A fisiopatologia por inibição na produção de ubiquinona parece ser a teoria mais aceita. O quadro clínico leva a crer que o acometimento do sistema nervoso periférico tem forma difusa, levando à PNP. O processo por si só pode ter sido iniciado com comprometimento predominante de fibras finas, o que justifica os casos relatados em que os exames de ENMG estavam normais.

O tratamento se dá com a suspensão da droga e a substituição por outra classe de hipolipemiantes, sempre associado à terapia dietética. Não está claro se a redução da dose pode ser suficiente. Deve ser lembrado que a neuropatia periférica pode não ser o ponto principal de atenção necessária ao paciente, já que muitos usuários de estatinas estão sob risco de eventos vasculares, o que implica maior morbidade e mortalidade. O prognóstico parece ser bom quando a droga é suspensa no início da sintomatologia.

## REFERÊNCIAS

1. Ahmad S. Lovastatin and peripheral neuropathy. *Am Heart J.* 1995;130(6):1321.

2. Ahn SC. Neuromuscular Complications of Statins. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(1):47-59.
3. Anderson JL, Muhlestein JB, Bair TL, et al. Do statins increase the risk of idiopathic polyneuropathy? *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1097-9.
4. Backes JM, Howard PA. Association of HMG-CoA reductase inhibitors with neuropathy. *Ann Pharmacother*. 2003;37(2):274-8.
5. Bhalla S, Singh N, Jaggi AS. Statins: do they aggravate or ameliorate neuropathic pain? *J Pain*. 2014;15(11):1069-80.
6. Boger MS, Hulgand T, Donofrio P, Peltier AC. QSART for diagnosis of statin-associated polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2011;43(2):295-6.
7. Brass LM, Alberts MJ, Sparks L; National Lipid Association Statin Safety Task Force Neurology Expert Panel. An assessment of statin safety by neurologists. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):86C-88C.
8. Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim. Nova* 2007;30(2):425-30.
9. Chazerain P, Hayem G, Hamza S, Best C, Ziza JM. Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Joint Bone Spine*. 2001;68(5):430-3.
10. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Botteri E, Leoni O, Contiero P. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(12):1047-51.
11. Coulson WF. Statin Neuropathy. *J Farm Pract*. 2011;60(4):182-4.
12. de Langen JJ, van Puijenbroek EP. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Neth J Med*. 2006;64(9):334-8.
13. Drory VE, Groozman GB, Rubinstein A, Korczyn AD. Hypertriglyceridemia may cause a subclinical peripheral neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999;39(1):39-41.
14. Durrieu G, Lacroix I, Olivier P, Sommet A, Sénard JM, Montastruc JL. Neuropathies médicamenteuses: analyse de la Banque française de pharmacovigilance de 1995 à 2005. *Presse Med*. 2008;37:935-42.
15. Fenoll LT, Pascual JM, Estefânia CM. Estatinas y patologia neuromuscular. *Rev Neurol*. 2008;47:46-51.
16. Fonseca FAH. Farmacocinética das estatinas. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(5):9-14.
17. Gaist D, García Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56(12):931-3.
18. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology*. 2002;58(9):1333-7.
19. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(6):373-418.
20. Jacobs MB. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and peripheral neuropathy. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):970.
21. Jeppesen U, Gaist D, Smith T, Sindrup SH. Statins and peripheral neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;54(11):835-8.
22. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):52C-60C.
23. Leis AA, Stokic DS, Olivier J. Statins and polyneuropathy: setting the record straight. *Muscle Nerve*. 2005;32(4):428-30.
24. Li M, Nishimura H, Kusano KF, et al. Neuronal nitric oxide synthase mediates statin-induced restoration of vasa nervorum and reversal of diabetic neuropathy. *Circulation*. 2005;112(1):93-102.
25. Lo YL, Leoh TH, Loh LM, Tan CE. Statin therapy and small fibre neuropathy: a serial electrophysiological study. *J Neurol Sci*. 2003;208(1-2):105-8.
26. Mangravite LM, Krauss RM. Pharmacogenomics of statin response. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(4):409-14.
27. McManis PG, Windebank AJ, Kiziltan M. Neuropathy associated with hyperlipidemia. *Neurology*. 1994;44(11):2185-6.
28. Otruba P, Kanovsky P, Hlustik P. Treatment with statins and involvement of peripheral nervous system: results of a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *2007 Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(5):688-690.
29. Pasternak RC, Smith SC, Merz CNB, Grundy SM, Cleeman JL, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke*. 2002;33:2337-41.
30. Phan T, McLeod JG, Pollard JD, Peiris O, Rohan A, Halpern JP. Peripheral neuropathy associated with simvastatin. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1995;58(5):625-8.
31. Rajabally YA, Varakantam V, Abbott RJ. Disorder resembling Guillain-Barré syndrome on initiation of statin therapy. *Muscle Nerve*. 2004;30(5):663-6.
32. Sasson M, Pesach S. Simvastatin-induced meralgia paresthetica. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(4):469-73.
33. Scola RH, Trentin AP, Germiniani FM, Piovesan EJ, Werneck LC. Simvastatin-induced mononeuropathy multiplex: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2B):540-2.
34. Seehusen DA, Asplund CA, Johnson DR, Horde KA. Primary evaluation and management of statin therapy complications. *South Med J*. 2006;99(3):250-6.
35. Shi XQ, Lim TK, Lee S, Zhao YQ, Zhang J. Statins alleviate experimental nerve injury-induced neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(5):1033-43.
36. Singleton JR, Smith AG, Russell J, Feldman EL. Polyneuropathy with impaired glucose tolerance: implications for diagnosis and therapy. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7(1):33-42.
37. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1-S45.
38. Tsigoulis G, Spengos K, Karandreas N, Panas M, Kladi A, Manta P. Presymptomatic neuromuscular disorders disclosed following statin treatment. *Arch Intern Med*. 2006;166(14):1519-24.
39. Vaughan TB, Bell DSH. Statin neuropathy masquerading as diabetic autoimmune polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2082.
40. Ziajka PE, Wehmeier T. Peripheral neuropathy and lipid-lowering therapy. *South Med J*. 1998;91(7):667-8.