

SINTOMAS MUSCULARES RELACIONADOS AO USO DE ESTATINAS

STATIN-ASSOCIATED MUSCLE SYMPTOMS

RESUMO

Luiz Sergio F de Carvalho¹
Andrei C. Sposito^{1,2}

1. Laboratório de Biologia Vascular e Aterosclerose da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (Unicamp), SP, Brasil.
2. Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (Unicamp), SP, Brasil.

Correspondência:
Andrei C. Sposito,
Laboratory of Atherosclerosis
and Vascular Biology (AteroLab),
Cardiology Department, State
University of Campinas (Unicamp),
13084-971, Campinas, SP, Brazil.
andreisposito@gmail.com

Nas últimas duas décadas, comprovou-se que a terapia com estatinas é o instrumento isolado mais potente para atenuar o risco cardiovascular, e seu uso frequente foi enfatizado como um dos elementos mais importantes para reduzir a mortalidade cardiovascular nos países desenvolvidos. Uma incidência igualmente frequente de sintomas musculares em usuários de estatinas levanta a possibilidade de um nexo de causalidade, que leva a uma entidade patológica conhecida como sintomas musculares associados a estatinas (SMAS). Estudos e ensaios clínicos mecanicistas destinados a estudar os SMAS levaram a uma definição clara da sua história natural e incidência exata. Essa informação é essencial para evitar riscos desnecessários de formas graves de SMAS. Ao mesmo tempo, essa compreensão concreta dos SMAS evita o diagnóstico exagerado e a suspensão desnecessária de uma das mais poderosas estratégias de prevenção atuais. Nesse contexto, este artigo de revisão reuniu todas as informações disponíveis sobre o assunto, que são apresentadas em detalhe neste documento como a base da identificação e tratamento dos SMAS.

Descritores: Terapêutica; Sinais e Sintomas; Estatina.

ABSTRACT

In the last 2 decades, statin therapy has proved to be the most potent isolated instrument for attenuating cardiovascular risk, and its frequent use has been highlighted as one of the most important elements for reducing cardiovascular mortality in developed countries. An equally frequent incidence of muscle symptoms in statin users raises the possibility of a causal link, leading to a disease entity known as statin-associated muscle symptoms (SAMS). Mechanistic studies and clinical trials designed to the study of SAMS have led to a clear definition of its natural history and accurate incidence. This information is vital for avoiding unnecessary risk of severe forms of SAMS. At the same time, this concrete understanding of SAMS prevents over-diagnosis and unnecessary suspension of one of the most powerful prevention strategies available today. In this context, this review has gathered all the available information on the issue, which is presented in detail, in this document, as the basis for the identification and management of SAMS.

Descriptors: Therapeutics; Signs and Symptoms; Statin.

INTRODUÇÃO

A introdução da terapia hipolipemiante com estatinas representou um dos passos mais importantes para o controle da doença aterosclerótica de todos os tempos. Uma meta-análise da colaboração *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) mostrou reduções médias de 22% na frequência de eventos cardiovasculares e de 10% na mortalidade total para cada 40 mg/dL de redução no colesterol LDL; um efeito que pode ser aumentado em até 15% quando doses elevadas de estatinas são usadas em comparação com doses mais baixas.¹

Seu impacto no risco populacional atribuído à aterosclerose, contudo, tem sido limitado pela crescente redução da adesão e descontinuidade do tratamento. De acordo com

registros internacionais, a adesão de pacientes de alto risco cardiovascular após três meses da primeira prescrição de estatina caiu de 98% em 1995 para 87% em 2010². Em indivíduos de risco cardiovascular intermediário a adesão até o final do primeiro ano é menor do que 25%³. Numa meta-análise de 44 estudos com quase dois milhões de indivíduos e mais de 130.000 eventos cardiovasculares, a não-adesão aumentou o risco cardiovascular em 15% e o risco de morte por todas as causas em 45%.⁴

A interrupção do uso de estatinas tem sido ainda majoritariamente motivada pelo desconhecimento, mas em uma proporção crescente dos casos pela percepção de intolerância aos seus efeitos colaterais, particularmente

os sintomas musculares relacionados ao uso de estatinas (SAMS). Embora subjetivas, as queixas musculoesqueléticas respondem por 65% dos casos de perda de adesão.⁵ Tanta subjetividade tem motivado uma taxa de suspensão dez vezes superior à frequência destes sintomas em estudos clínicos controlados e mesmo cinco vezes superior ao relatado em estudos observacionais não controlados.^{1,6} Nesse contexto, esta revisão terá como foco a pormenorização dos SAMS, ressaltando os mecanismos potenciais descritos, sua relevância clínica e as condutas necessárias para concomitantemente maximizar a adesão a estatinas e garantir o menor risco possível de lesão muscular.

EPIDEMIOLOGIA

No conjunto de 26 ensaios clínicos aleatorizados e mais de 170.000 pacientes incluídos na colaboração *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT), uma leve elevação da creatina quinase (CK) após tratamento com estatinas ocorreu em média em um a cada 1.000 pacientes tratados ao ano, sendo que o risco de lesão grave com aumento da CPK >10x limite superior da normalidade (LSN) ocorreu em um para cada 10.000 pacientes-ano.¹ A presença de queixas musculares seguida de descontinuação da terapia com estatina em ensaios clínicos, porém, têm sido relatada em 0,1 a 1% dos pacientes.⁷

Por outro lado, como é característica de ensaios clínicos controlados, a maioria dos estudos incluídos no CTT excluíram indivíduos que expostos ao tratamento com estatinas manifestaram efeitos colaterais, incluindo as queixas musculares. Em estudos observacionais e estudos clínicos não controlados, a frequência de sintomas musculares que levaram a interrupção da estatina se eleva para 7 a 29%.^{5,6,8} Nesses últimos, não é possível descartar sintomas musculares semelhantes aos relacionáveis às estatinas e que são igualmente observados nos indivíduos alocados ao placebo. Estes contam em cerca de dois terços do número de queixas observadas em usuários de estatinas.

A ausência de grupo controle nos registros e estudos observacionais já antecipa que grande parte deste excesso de efeitos colaterais ocorre sem o estabelecimento correto de uma relação causal entre as queixas musculares e o tratamento com estatinas. Enquanto em trabalhos retrospectivos apenas 15-40% dos pacientes foram capazes de tolerar a reexposição a estatinas após um efeito colateral inicial,^{9,10} em estudos prospectivos com protocolos de controle até 90% dos pacientes que desenvolveram sintomas musculares relacionados ao uso de estatinas foram capazes de tolerar outras estatinas durante pelo menos um ano.^{11,12} Esse fato indica que quando há protocolos adequados de definição da intolerância, a adesão a estatinas tende a aumentar. Tais protocolos pretendem assumir que a presença de efeitos musculares para uma estatina não deve ser generalizada para todas as estatinas, além disso, estabelecem a escalonagem da terapia hipolipemiante e a busca sistemática de diagnósticos secundários para explicar os sintomas musculares.

Nesse ínterim, como referido acima, quando a avaliação de sintomas musculares por estatinas ocorre de forma controlada com placebo, torna-se evidente a elevada frequência de tais sintomas também em populações não expostas a estatinas. No estudo *Effects of Statins on Muscle Performance* (STOMP),¹³

420 pacientes sem uso prévio de estatinas foram aleatorizados para o tratamento com placebo ou atorvastatina 80 mg/dia por seis meses. Destes, 4,6% e 9,4%, respectivamente, atingiram os critérios de mialgia ($p=0.054$). Não houve diferença em termos de força muscular e desempenho no exercício físico. Portanto, o uso de estatinas, de fato, aumenta a incidência de mialgia e miopatia, porém com impacto menor do que o esperado, já que o efeito placebo é também considerável.

FISIOPATOGENIA

Dentre as condições clínicas definidas como SAMS há um amplo espectro desde a mialgia leve sem alteração nos níveis de CK até a rabdomiólise. Em biópsias musculares de pacientes com miopatia induzida por estatinas, as fibras musculares demonstram sua característica aparência avermelhada, mas com irregularidades e vacuolização intracelular em graus variados. Porém, o que diferencia as lesões leves daquelas mais graves é o dano ao sarcolema, que pode se apresentar intacto na mialgia leve ou degenerado com elevado grau de vazamento de cálcio para o citosol na mialgia com CK alterada.¹⁴

Diversas pequenas anomalias metabólicas já foram descritas nos músculos de pacientes com toxicidade muscular induzida por estatina, o que sugere que alguns pacientes apresentem uma predisposição para queixas musculares menores ou maiores.¹⁵ Defeitos metabólicos menores podem levar a SAMS quando se sobrepõem ao uso de agentes que reduzem o substrato de gordura no tecido muscular, como fibratos e estatinas, e/ou na presença de condições que aumentam os níveis de estatinas em células musculares. Além disso, outras características do paciente e o perfil da estatina em uso podem aumentar o risco de SAMS, e incluem a administração de doses elevadas de estatinas, lipofilicidade da estatina, metabolismo intrínseco do citocromo P450, bem como interações medicamentosas.¹⁶

Embora o mecanismo exato da miopatia induzida por estatina não tenha sido determinado, várias hipóteses têm sido propostas. Entre os mecanismos mais frequentes ligados à miopatia associada à estatina se destacam: a disfunção mitocondrial – com a consequente perturbação do metabolismo energético muscular –, a variabilidade farmacocinética intrínseca individual de estatinas, a desproporção entre os processos de degradação e reparação celular, a mudança de ciclagem de cálcio em retículo sarcoplasmático e o déficit de vitamina D. No entanto, uma teoria unificadora para a patogênese dos efeitos adversos musculares atribuídos às estatinas está longe de ser alcançada.¹⁷ É bem possível que mais do que um destes mecanismos possam estar presentes na patogênese, o que pode justificar a elevada variabilidade de fenótipos e a inconsistência em resultados de estratégias terapêuticas.¹⁸

Pensava-se inicialmente que a toxicidade muscular das estatinas seria causada exclusivamente pela inibição da síntese de mevalonato, conduzindo à depleção celular de seus metabólitos tais como colesterol, isoprenóides e ubiquinona (coenzima Q10 [CoQ10]). De fato, as estatinas bloqueiam a síntese do colesterol por meio da inibição da HMG-CoA redutase, uma enzima limitante da cascata responsável pela biossíntese de colesterol, do mevalonato, da CoQ10 e dos isoprenóides. Embora as primeiras hipóteses

sobre a causa da miopatia por estatinas sugerissem que a depleção de colesterol intracelular seria o mecanismo central,¹⁹ a inibição da squaleno sintase, enzima que afeta distalmente a biossíntese de colesterol, não está relacionada a aumento na incidência de miopatia.²⁰ Assim, a hipótese da depleção de colesterol isoladamente não explica por completo a associação entre estatinas e miopatia.

A inibição dos isoprenoides conduz não apenas ao bloqueio da cascata inflamatória celular, mas também modifica a expressão celular das proteínas de ligação ao GTP (GTPBP), que são fundamentais reguladores do crescimento celular e inibidores de apoptose. Entre as GTPBP figuram as proteínas Ras, Rho e Rac, cuja ativação é deflagrada pela ligação com radicais isoprenol (geranylgeranyl-pirofosfato e farnesil-pirofosfato).²¹ Assim, a inibição da prenilação das proteínas Rho pelas estatinas conduz a níveis aumentados de cálcio citosólico com a subsequente ativação das proteínas pró-apoptóticas caspase-3 e caspase-9.²¹ Em culturas de células musculares lisas vasculares, a suplementação com radicais, isoprenil farnesil-pirofosfato e geranylgeranyl-pirofosfato, previne a apoptose induzida por estatina bem como evita a elevação dos níveis de cálcio no citoplasma.²² Esses achados preliminares ainda requerem comprovação e maior detalhamento.

A disfunção mitocondrial por sinvastatina foi observada pela indução de estresse oxidativo mitocondrial em células de músculo esquelético humanas.²³ Além disso, o tratamento com sinvastatina em miotúbulos esqueléticos humanos aumenta os níveis de espécies reativas de oxigênio e induz mecanismos mitocondriais pró-apoptóticos, sugerindo que a sinvastatina possa induzir a morte de miócitos por vias relacionadas ao estresse oxidativo mitocondrial.²³ Porém, a relevância clínica destes mecanismos na presença de níveis plasmáticos habituais de estatinas ainda não foi demonstrada. Aparentemente, a toxicidade mitocondrial por estatinas em modelos celulares parece depender de doses extremamente elevadas de estatinas.

A CoQ10 desempenha um papel central na cadeia de transporte de elétrons, e acredita-se que uma redução de CoQ10 possa induzir disfunção mitocondrial. A CoQ10 está também relacionada a um efeito atenuador do estresse oxidativo induzido por radicais livres e com a ativação de antioxidantes como ácido ascórbico e tocoferol.²⁴ No entanto, apesar de estudos clínicos sugerirem que o uso de estatinas possa reduzir os níveis de CoQ10 no plasma, os níveis de CoQ10 em miócitos não se reduzem consistentemente após o tratamento.²⁵ Além disso, em modelos murinos, os níveis celulares de CoQ10 não estão relacionados com a taxa de apoptose em miócitos esqueléticos induzida pelas estatinas. Apesar da suplementação com mevalonato durante o tratamento com estatinas no mesmo modelo ser capaz de limitar a apoptose de miócitos, ela não altera os níveis de CoQ10.²⁶ Em paralelo, as evidências de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia da administração da CoQ10 na prevenção ou no tratamento da miopatia por estatinas são também limitadas e tendem a mostrar ausência de benefício clínico.²⁷

Papel das características farmacocinéticas das estatinas

Estatinas lipofílicas, tais como sinvastatina e lovastatina, têm maior potencial em se difundir pela membrana celular e,

de fato, apresentam maiores concentrações celulares (em tecido não-hepático) em comparação com estatinas hidrofílicas como pravastatina. Hipoteticamente, esta poderia ser uma razão para a evidência de risco aumentado de miopatia em pacientes em uso de estatinas lipofílicas.¹⁷ No entanto, SAMS tem sido igualmente descrita em estatinas hidrofílicas como a rosuvastatina e em lipofílicas como atorvastatina.²⁸ Há uma grande variação na biodisponibilidade das estatinas (até 45 vezes entre pacientes) que é parcialmente explicado por variação em genótipos de transportadores celulares e do citocromo (CYP) P450.²⁹ Deve-se acrescentar à variação farmacogenética o uso concomitante de outros fármacos e mesmo alimentos que podem competir com vias catabólicas das estatinas e assim aumentar a sua biodisponibilidade.

O metabolismo das estatinas se divide em reações de fase 1 e fase 2. Durante as reações de fase 1 de todas as estatinas (com exceção da pravastatina), ocorre oxidação por meio do sistema CYP. Muitas das interações fármaco-fármaco com estatinas envolvem o sistema CYP3A4, que metaboliza a atorvastatina, lovastatina e simvastatina. Entre os fármacos que interagem também com a CYP3A4 estão: claritromicina, eritromicina, antifúngicos, cimetidina, ciclosporina, diltiazem, suco de toranja/*grapefruit*, inibidores da protease do HIV 1 e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (NNRTIs). A presença destes inibidores, bem como de distintas mutações dos genes da CYP2D6, CYP3A4 e CYP3A5 levam a diminuição do metabolismo das estatinas, aumentando sua concentração plasmática ou de seu metabólito ativo, com aumento no risco de toxicidade muscular.³⁰

Durante as reações de fase 2, as estatinas passam por glucuronidação pela Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase (UGT) 1A1 e 1A3. Drogas concorrentes com essa via incluem principalmente a ciclosporina e a genfibrozila. Assim, a administração concomitante com estatinas resulta em aumento dos níveis plasmáticos de estatinas em 20% ou mais.¹⁶

Numa pequena série de casos,³¹ níveis insuficientes e baixos de vitamina D foram associados à miopatia em pacientes em uso de estatinas. Trinta e oito dos 82 pacientes miálgicos com deficiência de vitamina D receberam suplementação de vitamina D, sendo mantidas as estatinas e em 35 destes a mialgia desapareceu. De acordo com estes resultados, a deficiência de vitamina D foi sugerida como fator potencializador da mialgia induzida por estatina. O 1,25-di-hidroxicolecalciferol, metabólito ativo da vitamina D, se liga ao receptor da vitamina D e promove ativação de CYP3A4, que metaboliza a atorvastatina.³² Por isso, foi postulado que baixos níveis séricos de vitamina D podem reduzir a atividade do CYP3A4, aumentando os níveis de atorvastatina e, portanto, aumentando a sua toxicidade.³³ Com efeito, a suplementação de vitamina D num pequeno grupo de pacientes tratados com atorvastatina (n=16) reduziu os níveis de atorvastatina e de seus metabólitos ativos.³⁴ Uma revisão sistemática recente incluindo sete estudos com 2 420 pacientes tratados com estatina, divididos em dois subgrupos com (n = 666 [27,5%]) ou sem (n = 1 754) mialgia, corroborou que níveis baixos de vitamina D estão associados à mialgia em pacientes em tratamento com estatina.³⁵ No entanto, são necessários estudos aleatorizados e controlados que confirmem a suplementação de vitamina D na redução do risco de SAMS.

Assim, por hora, os dados clínicos acerca da suplementação de vitamina D na prevenção ou tratamento da miopatia por estatinas são ainda insuficientes, pela natureza dos estudos, ausência de grupo controle e pequenos tamanhos amostrais, para se recomendar a sua utilização na prática clínica.

Mutações em transportadores de influxo e de efluxo

Os transportadores clássicos de influxo e de efluxo foram demonstrados como alvos de interações medicamentosas. O polipeptídeo transportador de ânions orgânicos OATP1B1 (codificado pelo gene do *solute carrier organic anion transporter family member 1B1*; SLCO1B1), por exemplo, é responsável pela captação hepática de estatinas. Uma vez que a genfibrozila inibe a ação do OATP1B1, a sua presença pode explicar o aumento dos níveis plasmáticos de cerivastatina e maior taxa de miopatia observada com a combinação desses fármacos.³⁶ Além disso, diversos polimorfismos de SLCO1B1 afetam marcadamente a farmacocinética não apenas da sinvastatina, mas também de outras estatinas em menor grau.³⁷

No estudo clínico *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH) verificou-se uma forte associação entre o tratamento com sinvastatina na dose de 80 mg/dia e miopatia em pacientes com variantes genéticas de SLCO1B1. Utilizando a abordagem *genome-wide analysis* (GWA) demonstrou-se nos participantes do estudo SEARCH que a miopatia foi fortemente associada à presença de um *single nucleotide polymorphism* (SNP) no intron 11 do gene *SLCO1B1*.³⁸ Nesse estudo, a razão de chances para miopatia foi de 4,5 (intervalo de confiança [IC] 95%: 2,6-7,7), em heterozigotos, e 17,0 (IC95%: 4,7-61) em homozigotos para o polimorfismo SLCO1B1 c.521C.³⁸ Consistentemente com esse achado, alguns haplótipos de genótipos relacionados ao *SLCO1B1*, foram também associados à miopatia por pravastatina e atorvastatina³⁷. Em contraposição, uma análise recente do estudo *Justification for Use of Statins in Prevention* (JUPITER) não mostrou aumento do risco de mialgia entre usuários de rosuvastatina que apresentam polimorfismos do *SLCO1B1*.³⁹

Outros transportadores de membrana estão envolvidos no transporte hepático de estatinas. Os transportadores OATP1B3, OATP2B1, e o co-transportador de Na⁺-taurocolato polipeptídeo (NTCP) são expressos na membrana sinusoidal, estando envolvidos na absorção de estatinas.³⁷ Os transportadores transmembrana ABCB1 e ABCG2 estão relacionados ao efluxo de estatinas e são expressos na membrana canalicular.⁴⁰ Embora a presença de variantes genéticas destes transportadores de influxo e efluxo tenha sido relacionada à farmacocinética da pravastatina,³⁷ não está claro se há outros fatores epigenéticos ou interações medicamentosas relacionadas a essas vias que possam ser clinicamente relevantes para aumentar a suscetibilidade à miopatia por estatinas.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Apesar de a maioria dos consensos internacionais de tratamento das dislipidemias alertar para o risco de grandes elevações da CK após tratamento com estatinas, os critérios para diagnóstico de SAMS e manejo de sintomas musculares menores ainda não foram claramente estabelecidos.

A forma mais comumente relatada de SAMS é a mialgia cujo padrão dificilmente a distingue de outras etiologias. Há, no entanto, algumas características que tornam mais provável a sua associação com as estatinas (Tabela 1).⁴¹ Como forma de aumentar a acurácia, recentemente, a *National Lipid Association* propôs uma ferramenta de caracterização de sintomas musculares, com base nos estudos PRIMO e STOMP.^{6,13,42} O algoritmo indica como improvável (<7 pontos), possível (7 a 8 pontos) ou provável (≥9 pontos) SAMS como etiologia da mialgia. Embora prático, o algoritmo não foi testado em seu valor preditivo e deve ser usado com cautela. Outras organizações também desenvolveram ferramentas e conceitos próprios, mas sem nenhum consenso entre elas.⁴³

Entre os fatores de risco para SAMS incluem-se a presença de síndrome da fragilidade, baixo índice de massa corporal, sexo feminino, hipotireoidismo, alcoolismo, consumo de cocaína e a disfunção hepática e renal. Na Tabela 2 estão dispostas as principais condições clínicas e na Tabela 3 as principais interações medicamentosas relacionadas ao

Tabela 1. Avaliação da probabilidade de associação entre queixas musculares e o tratamento com estatinas.

	Relação causal dos sintomas com o tratamento com estatinas	
	Provável	Improvável
Distribuição regional	<ul style="list-style-type: none"> • Simétrico. • Envolvimento generalizado ou dos grandes grupos musculares (cintura escapular e pélvica e membros inferiores proximais, gêmeos). 	<ul style="list-style-type: none"> • Assimétrico, unilateral. • Pequenas regiões musculares isoladas.
Características das queixas	<ul style="list-style-type: none"> • Dor, sensibilidade, rigidez ou câibra muscular. • Fraqueza muscular ou sensação de peso durante o esforço. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dor aguda. • Formigamento ou espasmo ou fasciculações musculares. • Dor articular ou tendinosa.
Associação temporal com a estatina	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas aparecem até às 4 semanas após o início da estatina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas aparecem > 12 semanas após o início da estatina.
(aparecimento de sintomas entre as 4-12 semanas contribuem marginalmente para a avaliação da causalidade)		
Suspensão e reexposição (<i>dechallenge/rechallenge</i>) ao tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas melhoram dentro de 4 semanas após a suspensão do tratamento. • Sintomas reaparecem dentro de 4 semanas após a reintrodução da estatina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Melhoria tardia ou ausente com a suspensão da estatina. • Recorrência tardia ou ausente após a reintrodução da estatina.

surgimento de SAMS. Além disso, um número substancial de pacientes com miopatia grave por estatinas apresenta algum defeito metabólico nas células musculares, tais como deficiência de carnitina palmitil transferase II ou da mioadenilato desaminase ou a doença de McArdle.¹⁵ Em um estudo com pacientes com miopatia por estatinas, alterações bioquímicas foram encontradas em 52% das biópsias musculares, relacionadas ao metabolismo mitocondrial de ácidos graxos, 31% destas contendo múltiplos defeitos.¹⁵ A síndrome de MELAS (miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e acidente vascular cerebral), foi também relatada após o início do tratamento com estatinas.⁴⁴ Da mesma forma, mutações raras subjacentes à hipertermia maligna (gene *RYR1*) ou à distrofia miotônica (gene *DMPK*) podem também concorrer para SAMS.⁴⁵

Para evitar a interrupção desnecessária no tratamento com estatinas, é desejável que o clínico obtenha uma história dos sintomas musculares anteriores e atuais (dor, sensibilidade, rigidez, fraqueza) ou a presença de fadiga, de forma a estabelecer um controle antes de iniciar a terapia com estatina. A dosagem da CK sérica no início do tratamento não é necessária, tendo sido demonstrada ausência de custo-efetividade na sua realização para pacientes sem comorbidades.⁴² Em pacientes com comorbidades ou já em uso de medicações conforme descrito nas Tabelas 2 e 3, recomenda-se a realização da CK sérica antes do início da terapia.⁴⁶ Em pacientes que já estão em uso de estatina, a dosagem rotineira de CK não é recomendada exceto quando se introduz medicamentos competidores (Tabela 3) ou se eleva a dose de uma estatina.⁷

Como se trata de sintomas em geral inespecíficos, pouco objetivos e altamente prevalentes, não deve haver um critério único para a sua classificação. Considerando a necessidade de critérios práticos de diagnóstico e manejo clínico dos SAMS, discutiremos nos próximos capítulos as definições para: (I) sintomas musculares que não devem limitar o uso de estatinas; (II) limites de segurança para CK; bem como o critério para (III) intolerância a estatinas, ou seja, os pacientes que não deverão ser submetidos a terapia com estatinas de alta intensidade novamente.

Características clínicas e classificação dos SAMSs

O manejo clínico da SAMS deve ser baseado tanto na presença de sintomas musculares como na elevação da CK, tendo como princípio os sete padrões de SAMS adotados por essa revisão. (Tabela 4) Os padrões de SAMS abrangem desde elevações assintomáticas de CK de até 4x LSN (SAMS 0), mialgia tolerável (SAMS 1) e intolerável (SAMS 2), miopatia moderada (SAMS 3) e grave (SAMS 4) até rhabdomiólise (SAMS 5) e miosite necrotizante autoimune (SAMS 6). O reconhecimento dos distintos fenótipos e graus de gravidade ajuda a tornar o manejo clínico mais prático.

Ao ponderar sobre um caso potencial de SAMS faz-se importante: (I) valorizar todas as queixas musculares (dor, fraqueza ou câimbras), não apenas dor muscular, e levando em conta o histórico de queixas musculares prévias, comorbidades e uso de outros fármacos (para uma lista dos fatores contribuintes para a miopatia por estatinas, veja Tabelas 2 e 3); (II) reconhecer a temporalidade usual entre o início da terapia com estatina e o início dos sintomas

Tabela 2. Comorbidades contribuintes para SAMS.

Risco endógeno	Risco exógeno
Idade avançada (> 80 anos)	
Hipertensão	Consumo de álcool
Diabetes mellitus	Exercício físico extenuante
Fragilidade	
Baixo IMC	Cirurgia de alta demanda metabólica
Doença renal	
Doença hepática	Fármacos que afetam o metabolismo das estatinas (Tabela 3)
Hipotireoidismo	
Polimorfismos genéticos da CYP450	Fibratos (particularmente genfibrozila)
Doenças musculares metabólicas	

Tabela 3. Interações farmacológicas das estatinas.

Mecanismo de ação	Efeito	Fármacos/Substâncias		
Inibição do CYP3A4	↑ concentração sérica de sinvastatina e atorvastatina	macrolídeos		
		imidazóis		
		fluoxetina		
		verapamil		
		varfarina		
		suco de <i>grapefruit</i> / toranja		
		inibidores de protease (ritonavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, etc)		
		Indução do CYP3A4	↓ concentração sérica de sinvastatina e atorvastatina	fenitoína
				barbitúricos
				rifampicina
carbamazepina				
griseoflúvina				
troglitazona				
inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa				
Inibição do CYP2C9	↑ da concentração sérica de fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina			cetoconazol
				fluconazol
				amiodarona
		cimetidina		
		cotrimoxazol		
		fluoxetina		
		ticlopidina		
		zafirlucaste		
		Indução do CYP2C9	↓ da concentração sérica de fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina	barbitúricos
				carbamazepina
fenitoína				
		rifampicina		

Tabela 4. Classificação para os sintomas musculares relacionados ao uso de estatinas (SAMS).

Classificação	Fenótipo	Incidência	Definição	Referências
SAMS 0	Aumento assintomático de CK < 4x LSN	1,5 a 26%	Ausência de sintomas musculares	(52, 66-68)
SAMS 1	Mialgia tolerável	190/100.000 pacientes-ano	Sintomas musculares sem elevação de CK ou assintomático com elevação < 7x LSN	(6, 9, 47, 52, 69)
SAMS 2	Mialgia intolerável	30 a 260/100.000 pacientes-ano	Sintomas musculares, CK < 7x LSN, melhora completa após a descontinuação	(68)
SAMS 3	Miopatia	5/100.000 pacientes-ano	Elevação da CK > 7x, sem sintomas e com sintomas leves, com resolução completa após a descontinuação	(52)
SAMS 4	Miopatia grave	140/100.000 pacientes-ano	Elevação da CK > 7x mas < 50x LSN, com sintomas musculares moderados a graves, e resolução completa após a descontinuação	(68, 70)
SAMS 5	Rabdomiólise	0,1 a 8,4/100.000 pacientes-ano	Elevação da CK > 7x e disfunção renal com sintomas musculares, ou CK > 50x LSN	(51)
SAMS 6	Miosite necrotizante autoimune	0,01 a 0,3/100.000 pacientes-ano	Anticorpos anti-HMGCR, HMGCR expressa em biópsias musculares, resolução incompleta após descontinuação	(48, 49, 54)

Crítérios numéricos e definição adaptados de Afirevic et al⁶⁰.

musculares, que é habitualmente até quatro a 12 semanas, mas que também pode raramente ocorrer após mais de um ano ou se instalar abruptamente após aumento da dose de estatina ou administração de fármaco ou alimento que induza competição farmacocinética.¹³ Em geral, (III) o padrão de dor muscular e fraqueza ocorre em forma simétrica e proximal, e afeta grandes grupos musculares como nádegas, coxas, panturrilhas e musculatura dorsal. As queixas musculares tendem a ser mais frequentes em pacientes que praticam atividades físicas.

TEMPO ATÉ INÍCIO DE SINTOMAS COMPATÍVEIS COM SAMS

No estudo PRIMO⁶, o tempo médio de início de sintomas musculares em 832 dos 7.924 pacientes tratados com estatinas foi de quatro semanas. Numa coorte com 93.831 pacientes de atenção primária, a maioria dos casos de sintomas musculares ocorreu nas primeiras 12 semanas de exposição a estatinas, sendo que mais de 95% ocorreram com até 26 semanas.⁴⁷ Entretanto, pode-se esperar padrões distintos na miopatia autoimune por estatinas (SAMS 6), onde os sintomas podem ter maior latência de instalação e podem ocorrer mesmo após a suspensão da estatina.⁴⁸ O tempo de exposição para a indução da SAMS 6 pode durar até três anos.⁴⁹

Assim, embora um início de sintomas de até duas a quatro semanas seja considerado como altamente preditivo para SAMS, períodos de instalação mais prolongados também podem ser observados. Nestes casos de instalação mais tardia, em geral se torna necessária uma investigação mais detalhada antes de concluir a associação entre os sintomas e o uso de estatinas.

SINTOMAS MUSCULARES TOLERÁVEIS E INTOLERÁVEIS

Mais frequentemente, as queixas musculares ocorrem sem elevação substancial da CK.⁵⁰ O passo mais importante na presença de tais sintomas é diferenciar a sua tolerabilidade, pois o seu impacto pode variar muito entre indivíduos,

especialmente naqueles com comorbidades como hipotireoidismo, doenças do colágeno, fibromialgia e outras.

Elevação da CPK

Durante a terapia com estatinas, elevações transitórias de CK podem ocorrer mesmo em pacientes assintomáticos, mas sem significado clínico. Por essa razão, no curso da terapia com estatinas a dosagem rotineira de CK não é recomendada exceto quando se introduz nova droga ou se eleva a dose de uma estatina.⁷

Com base na opinião de especialistas, a diretriz da NLA⁴² e a *European Atherosclerosis Society* (EAS)⁴³ sugerem que pacientes com sintomas musculares leves a moderados associados à elevação de CK, possam estar sob maior risco de rabdomiólise. Assim, a suspensão temporária por até quatro semanas ou a troca da estatina é recomendada mesmo na presença de sintomas leves a moderados com elevação de CK de até 7x LSN.

Entretanto, independente da presença de sintomas, se níveis de CK >7x LSN forem observados, a suspensão da estatina deve ser realizada por quatro a seis semanas, seguida de nova dosagem de CK e reavaliação. Caso não haja redução da CK para níveis abaixo de 7x LSN em até seis semanas sem estatinas (SAMS 4 ou SAMS 6), recomenda-se avaliar quanto à presença de causa secundária por meio de avaliação clínica e laboratorial mais minuciosa, incluindo investigação da função renal, hormônios tireoidianos (TSH, T4 livre), velocidade de hemossedimentação (VHS), fator anti-nuclear (FAN). Caso não haja melhora da dor com a suspensão da estatina e não sejam encontradas causas associadas, deve-se considerar o diagnóstico diferencial entre miopatia autoimune (SAMS 6) e miopatia não relacionada a estatinas. A avaliação dos anticorpos anti-HMG CoA redutase (HMGCR) tem alto poder preditivo para essa diferenciação,⁵⁰ entretanto em alguns casos pode ser necessária a pesquisa da expressão HMGCR no tecido muscular. A pesquisa de anticorpos anti-HMGCR por ELISA tem sensibilidade de 94% e especificidade de 99% para a identificação de anti-HMGCR por imunoprecipitação.⁴⁸

Naqueles que reduzirem os níveis de CK após suspensão, mas durante a reintrodução e/ou titulação da dose de estatina haja nova elevação da CK acima de 7x LSN (sendo excluídas causas secundárias como exercício, hipotireoidismo ou doença muscular metabólica), deve-se usar a mesma estatina em dose menor ou estatina alternativa. Em seguida, adiciona-se terapia não-estatinica com a finalidade de atingir o valor de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) mais próximo possível da meta.

Rabdomiólise

A rabdomiólise (SAMS 5) é o evento muscular adverso mais grave durante a terapia com estatinas, podendo gerar necrose muscular, distúrbios hidroeletrólíticos graves, lesão renal aguda, coagulopatia, choque e morte. A sua incidência é rara com a monoterapia com estatinas (em torno de 0,44 por 10.000 pacientes-ano), porém o risco pode aumentar em 10 a 12x na presença de outros fármacos (Tabela 3).⁵¹ De fato, em 60% dos casos reportados de rabdomiólise por estatinas houve relato de uso concomitante de fármacos competidores pela CYP3A4, como inibidores de protease, ciclosporina, amiodarona, macrolídeos e antifúngicos azólicos. Outros 19% dos casos ocorreram diante de associação de estatinas com fibratos.⁵² Desta forma, o uso concomitante destes fármacos com estatinas deve motivar um rastreamento mais cuidadoso da elevação de CK.

Embora a rabdomiólise possa cursar com sintomas menos intensos, pode também evoluir de forma fulminante com insuficiência múltipla de órgãos. Em geral, a morbidade e as mortes ocorrem como resultado de hipercalemia, acidose metabólica, e lesão renal aguda. O risco de lesão renal aguda gira em torno de 30 a 40% e a mortalidade é de 5%.⁵³

O critério mais comumente verificado é a dor muscular acompanhada de aumento abrupto da CK em mais de 10x, embora mais raramente a rabdomiólise possa se manifestar com perda de força muscular ou sintomas musculares discretos associados a um aumento de mais de 50x LSN na CK. Portanto, para efeito de critério diagnóstico, considera-se rabdomiólise quando há aumento assintomático de CK >50x LSN, ou quando há dor muscular associada à CK >10x LSN e disfunção renal (elevação da creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dL) e mioglobulinúria.

MIOPATIA NECROTIZANTE AUTOIMUNE POR ESTATINAS

Caracteristicamente, a miopatia necrotizante autoimune (SAMS 6) está relacionada ao aparecimento de auto-anticorpos séricos dirigidos contra a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMGCR), o alvo farmacológico das estatinas. Ao contrário das outras formas de SAMS, os sintomas na SAMS 6 não melhoram após a suspensão da estatina. Porém, por se tratar do mecanismo causal, a exposição ao fármaco deve ser logo evitada.

Todas as séries de casos publicadas de miopatia autoimune associada a estatinas têm demonstrado que os pacientes recuperam a força muscular e apresentam queda nos níveis de CK (às vezes normalizando) com a terapia imunossupressora.^{49,54,55} A remissão do quadro de SAMS 6 em geral ocorre com prednisona e mais um agente imunossupressor, mais comumente o metotrexato com ou

sem imunoglobulina intravenosa. Porém, respostas parciais são verificadas em 36 a 46%.^{49,54} Além disso, risco de recaída com a interrupção da terapia está em torno de 50 a 60%.^{49,55}

OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA PRESENÇA DE SAMS INDUZIDA POR ESTATINAS

Terapia suplementar voltada ao aumento da tolerância a estatina

Embora haja plausibilidade no aumento do risco de SAMS por estatinas quando há hipovitaminose D, não há evidência de benefício na suplementação com Vitamina D mesmo em pacientes com níveis insuficientes para evitar ou atenuar a SAMS. Além disso, existem sérias limitações quanto à reprodutibilidade das dosagens de vitamina D e não há evidência de benefício cardiovascular que faça desta indicação, atenuar a SAMS, um ganho secundário.⁵⁶

Da mesma forma, apesar dos indícios iniciais, a suplementação de coenzima Q10 foi demonstrada como não benéfica em termos de prevenção ou tratamento da SAMS²⁷ (grau de recomendação III; nível de evidência B).

Terapia hipolipemiante alternativa

Na presença dos critérios para intolerância a estatinas ou naqueles que não atingiram a meta de LDL-C, mesmo com a dose máxima tolerada de estatina, recomenda-se terapia complementar hipolipemiante. As metas de LDL-C devem ser buscadas seguindo as orientações da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias⁷ e da Sociedade Europeia de Aterosclerose.

A maioria das terapias alternativas não foram testadas em associação com estatinas, não possuem evidência de benefício em monoterapia ou não foram testadas em indivíduos intolerantes a estatina. Assim, a adição de ezetimiba, a maior dose tolerada de estatina é a primeira opção terapêutica. A adição de colestiramina, fibrato ou fitosteróis pode ser considerada caso a terapia com estatina mais ezetimiba não seja suficiente. A adição de niacina - retirada do mercado na Europa - ao tratamento com estatina não se mostrou benéfica em dois estudos clínicos e portanto, não deve ser considerada, exceto em casos especiais como dislipidemia graves.

O uso intermitente de estatina tem sido relatado em pequenos ensaios clínicos cujo desfecho é a redução do LDL-C.⁵⁷ Baseando-se no aumento da tolerância, algumas diretrizes têm recomendado essa posologia. No entanto, dois argumentos sugerem cautela em sua indicação: (I) seu benefício em redução de eventos cardiovasculares não foi demonstrado e (II) a variabilidade do LDL-C em pacientes tratados com estatinas foi associado ao aumento de mortalidade cardiovascular.⁵⁸ De fato, uma adesão entre 10 a 20% que equivaleria a uma dose semanal foi relacionada ao aumento de mortalidade quando comparada a adesão inferior a 10%.⁵⁹

Oryza sativa fermentado por *Monascus purpureus* (arroz vermelho) tem em sua composição valores variáveis de monacolinhas cuja ação inibe a HMGCoAR de forma semelhante às estatinas. Em um estudo clínico em pacientes que tiveram síndrome coronariana aguda, o arroz vermelho foi comparado ao placebo e demonstrou benefício cardiovascular.⁶⁰ Não há evidência de eficácia em associação com estatinas. Apesar de haver estudos em intolerantes a estatinas,^{60,61} seu pequeno tamanho amostral (n=60) e delineamento retrospectivo não

são suficientes para garantir maior tolerância ou segurança nos casos mais graves de SAMS com a utilização desse fitoterápico. Além disso, alguns destes produtos contêm citrulina, a micotoxina produzida por vários *Monascus*, *Penicillium* e *Aspergillus* que, em modelos animais, foram responsáveis por lesão renal e cujo significado nos humanos ainda não está esclarecido.⁶²

Estudos clínicos com novas terapias hipolipemiantes como inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) e anticorpos monoclonais anti *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) estão em andamento com a finalidade de testar o benefício cardiovascular. Não há estudo com inibidores da CETP em intolerantes a estatina e não há comprovação do benefício cardiovascular com seu uso.

PCSK9 é uma proteína circulante que se liga ao receptor de LDL, sendo responsável por induzir as vias de degradação do receptor. Recentemente, três anticorpos monoclonais humanos anti-PCSK9 foram desenvolvidos, incluindo evolocumab, alirocumab e bococizumab. Os estudos consistentemente

mostraram reduções de LDL-C de 50-60% com o uso de tais anticorpos numa variedade de cenários clínicos,⁶³ incluindo em pacientes identificados como intolerantes a estatinas.^{64,65} Em estudos clínicos, incluindo mais de 6.000 pacientes tratados por três a 12 meses, a tolerabilidade destes fármacos administrados por via subcutânea tem sido muito boa, com uma baixa taxa de reações no local da injeção e nenhuma mudança significativa na função hepática ou elevação da CK.^{64,65} Paralelamente, estudos clínicos para demonstrar o benefício cardiovascular ainda estão em andamento e serão obrigatórios para a adoção de inibidores da PCSK9 como uma alternativa em pacientes intolerantes a estatinas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):894-900.
- Galper BZ, Moran A, Coxson PG, Pletcher MJ, Heidenreich P, Lazar LD, et al. Using stress testing to guide primary prevention of coronary heart disease among intermediate-risk patients: a cost-effectiveness analysis. *Circulation*. 2012;125(2):260-70.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940-8.
- Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208-15.
- 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.
- Sociedade Brasileira de C, Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
- El-Salem K, Ababneh B, Rudnicki S, Malkawi A, Alrefai A, Khader Y, et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve*. 2011;44(6):877-81.
- Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med*. 2005;165(22):2671-6.
- Fung EC, Crook MA. Statin myopathy: a lipid clinic experience on the tolerability of statin rechallenge. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(5):e212-8.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526-34.
- Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013;166(3):597-603.
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127(1):96-103.
- Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ*. 2009;181(1-2):E11-8.
- Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):153-62.
- Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1765-71.
- Mosshammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and Assessment of statin-related muscular adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(3):454-66.
- Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(3):221-7.
- Hodel C. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs. *Toxicol Lett*. 2002;128(1-3):159-68.
- Baker SK. Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity. *Muscle Nerve*. 2005;31(5):572-80.
- Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291(6):C1208-12.
- Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res*. 1998;83(5):490-500.
- Kwak HB, Thalacker-Mercer A, Anderson EJ, Lin CT, Kane DA, Lee NS, et al. Simvastatin impairs ADP-stimulated respiration and increases mitochondrial oxidative stress in primary human skeletal myotubes. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(1):198-207.
- Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(1):67-73.
- Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, Tikkanen MJ, Himberg JJ. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin

- treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;57(1):62-6.
26. Schaefer WH, Lawrence JW, Loughlin AF, Stoffregen DA, Mixson LA, Dean DC, et al. Evaluation of ubiquinone concentration and mitochondrial function relative to cerivastatin-induced skeletal myopathy in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;194(1):10-23.
 27. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):24-34.
 28. Shepherd J, Vidt DG, Miller E, Harris S, Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology.* 2007;107(4):433-43.
 29. DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi YH, Dresser GK, Suskin N, et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6(4):400-8.
 30. Maggo SD, Kennedy MA, Clark DW. Clinical implications of pharmacogenetic variation on the effects of statins. *Drug Saf.* 2011;34(1):1-19.
 31. Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Vitamin D insufficiency--a novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):154-5.
 32. Thummel KE, Brimer C, Yasuda K, Thottassery J, Senn T, Lin Y, et al. Transcriptional control of intestinal cytochrome P-4503A by 1alpha,25-dihydroxy vitamin D3. *Mol Pharmacol.* 2001;60(6):1399-406.
 33. Perez-Castrillon JL, Abad Manteca L, Vega G, Del Pino Montes J, de Luis D, Duenas Laita A. Vitamin d levels and lipid response to atorvastatin. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:320721.
 34. Schwartz JB. Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(2):198-203.
 35. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol.* 2015;178:111-6.
 36. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):565-81.
 37. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(1):130-3.
 38. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genome-wide study. *N E J Med.* 2008;359(8):789-99.
 39. Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG, Nyberg F, Barratt BJ, Ridker PM. Lack of association between SLCO1B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. *Am Heart J.* 2013;165(6):1008-14.
 40. Nies AT, Schwab M, Keppler D. Interplay of conjugating enzymes with OATP uptake transporters and ABCC/MRP efflux pumps in the elimination of drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(5):545-68.
 41. Stulc T, Ceska R, Gotto AM, Jr. Statin Intolerance: the Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(12):69.
 42. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl):S58-71.
 43. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22.
 44. Thomas JE, Lee N, Thompson PD. Statins provoking MELAS syndrome. A case report. *Eur Neurol.* 2007;57(4):232-5.
 45. Patel J, Superko HR, Martin SS, Blumenthal RS, Christopher-Stine L. Genetic and immunologic susceptibility to statin-related myopathy. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):260-71.
 46. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep.* 2010;12(5):322-30.
 47. Molokhia M, McKeigue P, Curcin V, Majeed A. Statin induced myopathy and myalgia: time trend analysis and comparison of risk associated with statin class from 1991-2006. *PLoS One.* 2008;3(6):e2522.
 48. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve.* 2013;48(4):477-83.
 49. Grable-Espósito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve.* 2010;41(2):185-90.
 50. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, Chinoy H, Cooper RG, Laaksonen R, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(4):470-6.
 51. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *Jama.* 2004;292(21):2585-90.
 52. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):52C-60C.
 53. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med.* 1988;148(7):1553-7.
 54. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2757-66.
 55. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(2):194-200.
 56. Carvalho LS, Sposito AC. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: Are we ready for that? *Atherosclerosis.* 2015;241(2):729-40.
 57. Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, Moriarty PM. The high-dose rosuvastatin once weekly study (the HD-ROWS). *J Clin Lipidol.* 2012;6(4):362-7.
 58. Bangalore S, Breazna A, DeMicco DA, Wun CC, Messerli FH, TNT Steering Committee and Investigators, et al. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(15):1539-48.
 59. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1689-93.
 60. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann I Med.* 2009;150(12):830-9, W147-9.
 61. Venero CV, Venero JV, Wortham DC, Thompson PD. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol.* 2010;105(5):664-6.
 62. Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(3):497-516.
 63. Stein EA, Raal F. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol by monoclonal antibody inhibition of PCSK9. *Annu Rev Med.* 2014;65:417-31.
 64. Moriarty PM, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, et al. ODYSSEY ALTERNATIVE: Efficacy and

- safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, alirocumab, versus ezetimibe, in patients with statin intolerance as defined by a placebo run-in and statin rechallenge arm. *Circulation*. 2014;130(23).
65. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-8.
66. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data--2005. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):6C-26C.
67. Blaier O, Lishner M, Elis A. Managing statin-induced muscle toxicity in a lipid clinic. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(3):336-41.
68. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788-97.
69. Moghadasian MH, Mancini GB, Frohlich JJ. Pharmacotherapy of hypercholesterolaemia: statins in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(4):683-95.
70. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.