

ISABELA BRUNA PIRES BORGES

**O uso da atorvastatina é seguro em pacientes com
miopatias autoimunes sistêmicas?: estudo
prospectivo, duplo cego, randomizado e controlado**

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

Programa: Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Borges, Isabela Bruna Pires

O uso da atorvastatina é seguro em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas? : estudo prospectivo, duplo cego, randomizado e controlado / Isabela Bruna Pires Borges. -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientador: Samuel Katsuyuki Shinjo.

Descritores: 1.Dermatomiosite 2.Dislipidemias 3.Estatinas 4.Miosite 5.Polimiosite 6.Síndrome antissintetase

USP/FM/DBD-300/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: Borges, Isabela Bruna Pires

Título: O uso da atorvastatina é seguro em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas?: estudo prospectivo, duplo cego, randomizado e controlado

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

“Tenho em mim todos os sonhos do mundo”

Fernando Pessoa

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus que faz milagres na minha vida.

Dedico a minha mãe, Maria Izabel Pires Borges, que é minha maior incentivadora, que está sempre me apoiando em tudo, compreende minha ausência física nos momentos mais importantes e acredita nos meus sonhos.

A minha irmã Ariadne Pires Viana e meus sobrinhos Daniel Pires Dellaretti, Alice Pires Dellaretti e Caleb Pires Dellaretti que são luz na minha vida.

A Vovó Maria Aparecida de Almeida que me inspira com sua força e luz.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial ao meu mais que orientador Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo, pela confiança e oportunidade de aprendizados valiosos, acolhendo-me e auxiliando em todos os processos, sempre paciente, corrigindo os erros e me proporcionando novos conhecimentos. Sem ele, esse projeto não seria possível.

À Profa. Dra. Eloisa Bonfá e à Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira por abrir as portas da Disciplina e pela confiança.

Ao Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba, ao Dr. Fernando Henrique Carlos de Souza e à Profa. Dra. Marisa Passarelli pelas preciosas contribuições durante o processo de qualificação.

Agradeço aos amigos do Laboratório de Miopatias Inflamatórias da FMUSP, que auxiliaram nas coletas, nos momentos difíceis e, acima de tudo, pelo apoio e pela amizade prestados durante este período: Marilda Guimarães Silva, Rafael Giovani Misse, Alexandre Moura dos Santos, Diego Sales de Oliveira, Pablo Arturo Olivo Pallo, Jean Marcos de Souza, Leonardo Santos Hoff, Renata Casseb e Gustavo Behrens.

Ao Wagner Dantas pela amizade, conselhos e contribuições durante a realização do projeto.

A Maria Aurora Gomes da Silva e a Maria de Fátima de Almeida que, além de serem pessoas maravilhosas, amigas, auxiliaram demasiadamente nas coletas e processos.

A Virgínia Lucia Nazario Bonoldi por todo o conhecimento proporcionado.

A Dra. Sueli Mieko Oba-Shinjo, pelo apoio, pela confiança e pelo auxílio durante a realização deste estudo.

Agradeço a equipe da Reumatologia, as secretárias e as técnicas, sempre atenciosas e dispostas a ajudar.

Aos pacientes que se disponibilizaram a participar do estudo.

Ao Programa de Apoio a Pós-Graduação (PROAP) pelos auxílios para participação em congressos.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa de mestrado (FAPESP #2016/20371-1) e pelo financiamento da pesquisa.

RESUMO

Borges IBP. ***O uso de atorvastatina é seguro em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas?: estudo prospectivo, duplo cego, randomizado e controlado*** [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Objetivo: O uso de drogas hipolipemiantes, como as estatinas, no tratamento da dislipidemia em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) é comprometido pela baixa qualidade das evidências de relatos de casos e por um estudo retrospectivo. Portanto, avaliamos em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o impacto da atorvastatina em pacientes com MAS na mialgia e outros efeitos colaterais, perfil lipídico e *status* da doença. **Métodos:** Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado, no qual 24 pacientes com MAS e dislipidemia foram avaliados entre 2017 e 2019. Os pacientes foram randomizados (2:1) em dois grupos: atorvastatina e placebo. Todos os pacientes foram avaliados no início e na 12^a semana para os seguintes parâmetros do *International Myositis Assessment & Clinical Studies Groups* (IMACS). **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de 49,0±10,0 anos, sendo 75% do sexo feminino, com mediano de tempo de doença de 5,5 (3,3-11,8) anos. Todos os pacientes apresentavam os valores de IMACS próximos da normalidade. No início do estudo, os dados demográficos, *status* das doenças, esquema terapêutico, comorbidades cardiovasculares e seus fatores de risco foram comparáveis entre os grupos atorvastatina e placebo ($P>0,05$). Após 12 semanas de seguimento, ao

comparar o grupo atorvastatina com placebo, foi observada uma redução dos níveis de LDL-colesterol: 95,5 (79,3-134,5) vs. 135,0 (123,0-174,6) mg/dL, respectivamente, $P=0,011$. Em relação às outras variáveis avaliadas, não houve diferença estatística ($P>0,05$). Durante o estudo, não houve intercorrências clínicas relevantes. **Conclusões:** O uso da atorvastatina foi seguro e eficaz nos pacientes estáveis com MAS e com dislipidemia. Estudos adicionais, com casuística maior e pacientes com diferentes níveis de atividade de doença, são necessários para corroborar com os dados do presente estudo.

Descritores: dermatomiosite; dislipidemias; estatinas; miosite; polimiosite; síndrome antissintetase.

ABSTRACT

Borges IBP. *Is atorvastatin safe to patients with systemic autoimmune myopathies? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Objective: The use of lipid-lowering drugs, such as statins, to treatment of dyslipidemia in patients with systemic autoimmune myopathies (SAMs) is hampered by the low quality of evidence of case reports and one retrospective study. We therefore assessed in a prospective, randomized double-blinded placebo controlled study design the impact of atorvastatin in SAMs patients on myalgia and other side-effect, lipid profile and disease status. **Methods:** A prospective, double-blinded, randomized, controlled study in which 24 patients with SAMs and dyslipidemia had evaluated between 2017 and 2019. Patients were randomized (2:1) into two groups: atorvastatin and placebo. All patients were evaluated at baseline and 12 weeks for the International Myositis Assessment & Clinical Studies Groups (IMACS) set scores. **Results:** The mean age of the patients was 49.0 ± 10.0 years, being 75% female, with a median disease time of 5.5 (3.3-11.8) years. All patients presented IMACS values close to normal. At baseline, demographic data, disease status, treatment, cardiovascular comorbidities, and risk factors were comparable between the atorvastatin and placebo groups ($P > 0.05$). After 12 weeks of follow-up, when comparing the atorvastatin group with placebo, we observed a reduction in LDL-cholesterol levels: 95.5 (79.3-134.5) vs. 135.0 (123.0-174.6) mg/dL, respectively

($P > 0.011$). In relation to the other variables evaluated, there was no statistical difference ($P > 0.05$). During the study, there were no relevant clinical interurrences. **Conclusions:** The use of atorvastatin was safe and effective in patients stable with SAMs and with dyslipidemia. Additional studies, with a larger sample and patients with different levels of disease activity, are necessary to corroborate with the data of the present study.

Descriptors: dermatomyositis; dyslipidemias; statins; myositis; polymyositis; antisynthetase syndrome.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características gerais basais dos grupos atorvastatina e placebo	30
TABELA 2 - Comorbidades, índice de massa corporal, perfil glicêmico e lipídico basais dos grupos atorvastatina e placebo	31
TABELA 3 - Características gerais dos grupos atorvastatina e placebo após 12 semanas.....	32
TABELA 4 - Índice de massa corporal, perfil glicêmico e lipídico basais dos grupos atorvastatina e placebo após 12 semanas	33
TABELA 5 - Características gerais dos grupos atorvastatina (basal vs. 12 semanas)	35
TABELA 6 - Índice de massa corporal, perfil glicêmico e lipídico do grupo atorvastatina (basal vs. 12 semanas)	36

LISTA DE SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CPK	Creatinofosfoquinase
DHL	Desidrogenase láctica
DM	Dermatomiosite
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	Escala Visual Analógica
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HMGCR	3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductase
HOMA	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
IMACS	<i>International Myositis Assessment & Clinical Studies Group</i>
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MAS	Miopatias autoimunes sistêmicas
MMT	<i>Muscle Manual Testing</i>
MYOACT	<i>Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Score</i>
PM	Polimiosite
SAS	Síndrome antissintetase
SM	Síndrome metabólica
SRP	Partícula reconhedora de sinal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. OBJETIVOS.....	20
3. PACIENTES E MÉTODOS	22
3.1 DESENHO DO ESTUDO.....	23
3.2 PACIENTES	23
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	24
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	24
3.5 DADOS	25
3.6 EXAMES LABORATORIAIS	26
3.7 SEGURANÇA.....	26
3.8 ADERÊNCIA	26
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
4. RESULTADOS	28
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS BASAIS DOS GRUPOS ATORVASTATINA VS. PLACEBO	29
4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS GRUPOS ATORVASTATINA VS. PLACEBO APÓS 12 SEMANAS	31
4.3 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO ATORVASTATINA (BASAL VS. 12 SEMANAS)	33
4.4 SEGUIMENTO (SEGURANÇA E ADERÊNCIA)	34
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÕES.....	40
7. TRABALHOS FUTUROS.....	42

8. REFERÊNCIAS	44
9. ANEXOS	49
7.1 QUESTIONÁRIOS DA ATIVIDADE DA DOENÇA	50
7.2 APROVAÇÃO - COMITÊ DE ÉTICA.....	52
7.3 ARTIGO SUBMETIDO.....	55
7.4 ARTIGOS PUBLICADOS.....	56

INTRODUÇÃO

As miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) é um grupo de doenças raras, caracterizadas primariamente pela presença de fraqueza muscular progressiva, simétrica e de predomínio proximal dos membros, associadas à alta morbidade e incapacidade funcional. De acordo com as características clínicas, demográficas, evolutivas e histopatológicas as MAS podem ser classificadas como dermatomiosite (DM), polimiosite (PM), síndrome antissintetase (SAS), miopatia necrosante imunomediada, entre outras (Dalakas e Hohlfeld, 2003; Mammen *et al.*, 2011; Dalakas, 2015).

Trabalhos recentes têm mostrado alta prevalência de síndrome metabólica (SM) e elevação dos níveis de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) séricos em pacientes com MAS. Adicionalmente, o uso crônico de glicocorticoides, o sedentarismo e a incapacidade funcional aumentam o risco de eventos cardiovasculares nesses pacientes (Rodrigues *et al.*, 2012; De Moraes *et al.*, 2013; De Souza e Shinjo, 2014; Silva *et al.*, 2016; Araujo *et al.*, 2018).

Os hipolipemiantes, como as estatinas, são os medicamentos mais utilizados na prática clínica. Entretanto, essas medicações podem apresentar alguns eventos adversos no sistema musculoesquelético como, por exemplo, fadiga, aumento do nível de enzimas musculares séricas, mialgias inespecíficas e em alguns casos rabdomiólise (Bruckert *et al.*, 2005; Padala e Thompson, 2012). Esses são eventos raros, e geralmente são interrompidos após a descontinuação da medicação. Porém, em alguns casos, mesmo após a interrupção das estatinas, alguns pacientes podem desencadear condições clínicas irreversíveis como DM e PM (Borges *et al.*, 2018) ou até mesmo

miopatia necrosante imunomediada. Nestes casos é necessário que ocorra a suspensão da medicação e a introdução de glicocorticoides e/ou imunossupressores para que ocorra a indução da remissão de MAS (Needham *et al.*, 2007; Mammen *et al.*, 2011; Basharat *et al.*, 2016; Musset *et al.*, 2016; Pinal-Fernandez e Mammen, 2016; Borges *et al.*, 2018).

Apesar de apresentarem alta prevalência de dislipidemia (Rodrigues *et al.*, 2012; De Moraes *et al.*, 2013; De Souza e Shinjo, 2014; Silva *et al.*, 2016; Araujo *et al.*, 2018), na prática clínica, evita-se o tratamento medicamentoso nesse grupo de pacientes, embora não haja evidências científicas, acredita-se que o uso dessas medicações pode reativar ou causar recidivas da doença.

Até o presente momento, há apenas um estudo retrospectivo, onde foram avaliados 24 pacientes consecutivos com diagnóstico de MAS, estáveis e dislipidêmicos e que realizaram o uso de algum hipolipemiante. Todos os pacientes apresentaram melhora significativa do perfil lipídico, sem apresentar recidivas e/ou ativação da doença e aumento de enzimas musculares (Borges e Shinjo, 2019).

Devido à escassez de trabalhos prospectivos que avaliem o efeito das estatinas nos parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com MAS, objetivamos avaliar prospectivamente a segurança da atorvastatina (reativação da doença e/ou piora da miosite) nesses pacientes.

OBJETIVOS

Primário

Avaliar prospectivamente a segurança clínica do uso da atorvastatina em pacientes com MAS.

Secundários

- Avaliação do *status* da doença
- Avaliação do perfil metabólico.

PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo piloto, prospectivo, duplo cego, randomizado e controlado, único centro, realizado no período de 2017 a 2019.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e apresenta registro no ClinicalTrials (NCT03092154). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 PACIENTES

Inicialmente foram avaliados 72 pacientes adultos definidos com MAS, em acompanhamento ambulatorial regular na unidade de Miopatias Inflamatórias da nossa Instituição. Os pacientes com MAS preenchem os critérios classificatórios de Bohan e Peter (1975) e os novos critérios *European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology* (EULAR / ACR) 2017 (Lundberg *et al.*, 2017). Os pacientes com SAS atenderam os critérios baseados no estudo de Connors *et al.* (2010). Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 24 pacientes consecutivos com MAS e com dislipidemia, os quais foram randomizados em dois grupos, na razão de 2:1, sendo: atorvastatina cálcica 20 mg (1x/dia, via oral) vs. placebo (comprimido, 1x/dia, via oral). A divisão dos pacientes foi pareada por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Para a determinação do tamanho amostral, o cálculo foi realizado com o auxílio do software G. Power Versão 3.1.2, assumindo um poder (1 - erro β) de 0,5 e nível descritivo de α de 0,05.

Os medicamentos foram fornecidos (EMS Saúde, Brazil), sem ônus aos pacientes, visando caráter de pesquisa. Os pacientes foram acompanhados e

avaliados no tempo 0 (antes da introdução da medicação) e, posteriormente, na 12^a semana.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes: (a) com dislipidemia: colesterol total \geq 200 mg/dL, LDL-colesterol \geq 130 mg/dL, lipoproteína de alta densidade (HDL) - colesterol $<$ 40 mg/dL, triglicérides \geq 150 mg/dL (Lakka *et al.*, 2002); (b) uso de prednisona \leq 0,25 mg/kg/dia (ou \leq 15 mg/dia) nos últimos 3 meses; (c) sem mudança do hábito nutricional nos 3 meses que antecederam o estudo e durante o período de sua realização; (d) sem mudança de estilo de vida nos 3 meses prévios, e durante a realização do mesmo.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não foram incluídos os pacientes com: (a) DM clinicamente amiopática, miopatia necrosante imunomediada com autoanticorpos anti-hidroxi-metilglutaril-coenzima A reductase (HMGCR) ou anti-partícula reconhecedora de sinal (SRP) positivos; (b) reativação da doença ou em franca atividade da doença; (c) sobreposição com outras doenças autoimunes sistêmicas; (d) neoplasias; (e) hipertensão arterial sistêmica não controlada ou uso irregular de anti-hipertensivos; (f) infecções crônicas e/ou em tratamento atual: virais, bacterianas ou fúngicas; (g) pacientes submetidos a uma cirurgia de grande porte nos 6 meses prévios ao estudo; (h) pacientes gestantes ou lactantes; (i) uso prévio de hipolipemiantes nos últimos 6 meses; (j) em uso de ciclosporina, eritromicina, claritromicina, fibratos, niacina, antifúngicos azólicos, cimetidina,

diltiazem (possível interação com a atorvastatina); (k) doença hepática ativa ou elevações persistentes, sem causa aparente, das transaminases séricas, excedendo em três vezes o limite superior da normalidade; (l) hipotireoidismo; (m) tabagistas; (n) etilistas; (o) doença renal ou depuração estimada da creatinina < 75 mL/min; (p) procedimentos cirúrgicos prévios envolvendo a aorta.

3.5 DADOS

Os pacientes elegíveis foram entrevistados e os prontuários revistos sistematicamente. Os seguintes dados foram colhidos: (a) demográficos: idade atual, etnia, sexo; (b) clínicolaboratoriais: idade no início da doença, IMC, níveis séricos de enzimas musculares: creatinofosfoquinase (CPK), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e desidrogenase láctica (DHL); (c) terapia medicamentosa: uso de medicação remota e atual (incluindo glicocorticoides); (d) evolução clínica e *status* da doença (clínicolaboratorial): avaliada através da aplicação dos seguintes questionários e escores: *Manual Muscle Testing* (MMT)-8, *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales* (MYOACT), avaliação global da doença pelo médico e paciente através da escala visual analógica (EVA), e *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (Miller *et al.*, 2001; Rider *et al.*, 2003; Harris-Love *et al.*, 2009). Estes questionários foram aplicados no início do estudo e na 12ª semana; (e) fatores de risco para doenças cardiovasculares (Linke *et al.*, 2006): se é hipertenso ou estava em uso de medicação anti-hipertensiva, diabético, sedentário (baseando-se no questionário internacional de atividade

física, traduzido para a língua portuguesa e validado para a população brasileira (IPAQ) (Matsudo *et al.*, 2001).

3.6 EXAMES LABORATORIAIS

Foram coletados, em período menor do que uma semana após a entrevista dos pacientes, no tempo 0 (início do estudo), e na 12^a semana, amostras de soro (10 mL de soro e de plasma) para posterior análise de CPK, AST, ALT, DHL, além de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina e resistência à insulina (*Homeostatic Model Assessment: HOMA*) (Matthews *et al.*, 1985).

3.7 SEGURANÇA

Foram anotados os possíveis efeitos colaterais de atorvastatina: mal-estar, cefaleia, náusea, diarreia, dispepsia, flatulência, eructação, desconforto abdominal, mialgia e sua localização, fadiga, câimbras, cervicalgia, miosite, rabdomiólise, visão turva, tinido, dentre outras.

3.8 ADERÊNCIA

Todos os participantes foram acompanhados durante todo o protocolo, sendo realizadas coletas de sangue nos tempos 0 e 12^a semanas e também acompanhamento clínico. Para controle do uso das medicações, todos os pacientes receberam 30 comprimidos de atorvastatina ou placebo, e após os 30 dias, esses pacientes eram orientados a comparecer ao ambulatório com o

recipiente onde foram armazenados inicialmente os comprimidos, onde recebiam mais 30 comprimidos.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados como mediana (variação) ou média \pm desvio padrão para variáveis contínuas, e número (%) para variáveis categóricas. Os resultados foram comparados pelos testes *t*-Student e Mann-Whitney para variáveis contínuas para determinar diferenças entre pacientes com ou sem uso de anti-hipolipemiantes. A distribuição dos dados foi analisada através do teste de Shapiro-Wilk, a partir desta avaliação os dados com distribuição simétrica foram expressos em média \pm desvio padrão. Os dados com distribuição assimétrica foram expressos em mediana (interquartil 25% - 75%). Os dados categóricos foram expressos por porcentagem (%). As diferenças dos dados foram avaliadas com o teste *t* de Student ou teste de Wilcoxon, conforme sua distribuição. As diferenças entre variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher e χ^2 de Pearson. Valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS BASAIS DOS GRUPOS ATORVASTATINA VS. PLACEBO

Dos 24 pacientes randomizados, 4 foram excluídos (problemas pessoais). Desta forma, 14 pacientes do grupo atorvastatina e 6 do grupo placebo finalizaram o estudo, sendo 11 pacientes com DM, 8 pacientes com SAS e 1 paciente com PM.

Os pacientes do grupo atorvastatina e placebo foram comparáveis quanto aos dados demográficos, duração da doença, *status* da doença e medicamentos utilizados (Tabela 1). De modo geral, os pacientes estavam relativamente com a doença estável. Além disto, entre os que ainda estavam utilizando glicocorticoides, a dose mediana de prednisona era baixa.

Não houve diferenças também quanto à presença de comorbidades cardiovasculares e seus fatores de risco, IMC, perfil glicêmico, insulínico, HOMA e de colesterol entre os grupos atorvastatina e placebo (Tabela 2), na ocasião da randomização.

Tabela 1. Características gerais basais dos grupos atorvastatina vs. placebo

	Grupos		Valor do P
	Atorvastatina (N=14)	Placebo (N=6)	
Idade atual (anos)	49,0±10,0	44,0±7,5	>0,999
Sexo feminino	11 (75,0)	6 (100,0)	0,521
Etnia branca	8 (66,7)	3 (83,3)	0,157
Tempo de doença (anos)	5,5 (3,3-11,8)	6,5 (4,5-13,0)	>0,999
<i>Status da doença</i>			
EVA do paciente (0-10 cm)	0,0 (0,0-1,1)	0,0 (0,0-0,0)	>0,999
EVA do médico (0-10 cm)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,999
MMT-8 (0-80)	80,0 (80,0-80,0)	80,0 (80,0-80,0)	>0,999
MYOACT (0-60)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,999
HAQ (0,00-3,00)	0,0 (0,0-0,8)	0,3 (0,0-1,3)	0,770
CPK (U/L)	168,5 (102,8-215,8)	177,0 (104,0-298,5)	>0,999
AST (U/L)	19,5 (17,5-25,0)	22,5 (17,0-24,3)	0,336
ALT (U/L)	12,5 (11,0-31,5)	18,0 (11,8-27,5)	0,638
DHL (U/L)	212,0 (197,0-230,5)	225,5 (199,8-280,5)	>0,999
<i>Medicamentos</i>			
<i>Prednisona</i>			
Em uso atual	5 (35,7)	2 (33,3)	>0,999
Dose atual (mg/dia)	0,0 (0,0-5,0)	0,0 (0,0-8,8)	>0,999
<i>Imunossupressores</i>			
Azatioprina	5 (35,7)	3 (50,0)	0,604
Leflunomida	2 (14,2)	1 (16,7)	>0,999
Metotrexato	6 (41,7)	2 (25,0)	>0,999
Micofenolato de mofetila	5 (42,9)	0	-

Dados apresentados em média ± desvio padrão, mediana (interquartil 25% - 75%) ou frequência (%).

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase; DHL: desidrogenase láctica; EVA: Escala Visual Analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MMT-8: *Manual Muscle Testing-8*; MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales*.

Tabela 2. Comorbidades, índice de massa corporal, perfil glicêmico e lipídico basais dos grupos atorvastatina vs. placebo

	Grupos		Valor do P
	Atorvastatina (N=14)	Placebo (N=6)	
HAS	5 (35,7)	2 (33,3)	0,608
Diabetes mellitus	1 (7,1)	0	-
Sedentarismo	13 (92,9)	6 (100,0)	>0,999
IMC (kg/m ²)	31,2 (28,4-33,5)	32,9 (28,4-35,9)	>0,999
Glicose (mg/dL)	86,0 (80,8-94,5)	82,0 (90,5-96,5)	0,051
Insulina (U/mL)	16,6 (8,5-30,9)	19,3 (17,8-39,4)	0,620
HOMA	3,8 (1,8-9,3)	4,1 (3,9-10,7)	0,469
Colesterol total (mg/dL)	229,5 (204,0-258,3)	231,0 (204,5-273,5)	>0,999
HDL-colesterol (mg/dL)	50,5 (45,8-61,8)	47,0 (43,0-50,5)	0,141
LDL-colesterol (mg/dL)	146,5 (126,3-167,0)	147,0 (134,5-174,8)	>0,999
Triglicerídeos (mg/dL)	146,5 (90,3-228,8)	200 (103,0-335,5)	0,628

Dados apresentados em mediana (interquartil 25% - 75%) ou frequência (%).

HAS: hipertensão arterial sistêmica; HDL: lipoproteína de alta densidade; HOMA: *Homeostatic Model Assessment*; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS GRUPOS ATORVASTATINA VS. PLACEBO APÓS 12 SEMANAS

Após 12 semanas de seguimento, os grupos atorvastatina e placebo foram comparáveis quanto ao IMC, parâmetros do *status* da doença e medicamentos utilizados (Tabela 3). O mesmo ocorreu quando os grupos foram comparados quanto à distribuição de IMC, perfil glicêmico, insulínico, HOMA, assim como os níveis de colesterol total e HDL. Quando comparados

em relação aos níveis de LDL, houve diferença significativa ($P=0,011$) (Tabela 4).

Tabela 3. Características gerais dos grupos atorvastatina e placebo após 12 semanas

	Grupos		Valor do <i>P</i>
	Atorvastatina (N=14)	Placebo (N=6)	
<i>Status da doença</i>			
EVA do paciente (0-10 cm)	0,0 (0,0-1,1)	0,0 (0,0-0,0)	0,521
EVA do médico (0-10 cm)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,999
MMT-8 (0-80)	80,0 (80,0-80,0)	80,0 (80,0-80,0)	>0,999
MYOACT (0-60)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,999
HAQ (0,00-3,00)	0,1 (0,0-0,8)	0,0 (0,0-0,0)	>0,999
CPK (U/L)	150,5 (115,8-214,0)	108,0 (80,3-144,8)	>0,999
AST (U/L)	22,0 (16,8-30,0)	17,5 (13,0-25,0)	>0,999
ALT (U/L)	19,5 (14,8-25,5)	16,5 (9,5-40,0)	>0,999
DHL (U/L)	229,5 (175,3-306,8)	220,5 (181,0-256,0)	0,620
<i>Medicamentos</i>			
<i>Prednisona</i>			
Em uso atual	3 (21,4)	2 (33,3)	>0,999
Dose atual (mg/dia)	0,0 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-5,0)	0,613
<i>Imunossuppressores</i>			
Azatioprina	4 (28,8)	2 (33,3)	0,648
Leflunomida	0	1 (16,7)	-
Metotrexato	5 (35,7)	3 (50,0)	0,677
Micofenolato de mofetila	5 (35,7)	1 (25,0)	0,164

Dados apresentados em média \pm desvio padrão, mediana (interquartil 25% - 75%) ou frequência (%).

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase; DHL: desidrogenase láctica; EVA: Escala Visual Analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MMT-8: *Manual Muscle Testing-8*; MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales*.

Tabela 4. Índice de massa corporal, perfil glicêmico e lipídico basais dos grupos atorvastatina e placebo após 12 semanas

	Grupos		Valor do P
	Atorvastatina (N=14)	Placebo (N=6)	
IMC (kg/m ²)	32,3 (27,9-34,1)	31,3 (28,6-35,5)	0,953
Glicose (mg/dL)	88,5 (80,5-97,3)	88,5 (85,5-93,0)	0,336
Insulina (unidade)	18,2 (11,2-31,4)	23,4 (14,4-32,0)	0,350
HOMA	4,1 (1,8-7,5)	5,4 (3,1-8,0)	0,620
Colesterol total (mg/dL)	173,5 (150,3-208,0)	216 (196,0-287,0)	0,141
HDL-colesterol (mg/dL)	49,0 (43,8-58,3)	50,5 (42,0-65,8)	>0,999
LDL-colesterol (mg/dL)	95,5 (79,3-134,5)	135,0 (123,0-174,6)	0,011
Triglicerídeos (mg/dL)	127,0 (72,0-187,8)	208,0 (93,0-381,0)	>0,999

Dados apresentados em mediana (interquartil 25% - 75%).

HDL: lipoproteína de alta densidade; HOMA: *Homeostatic Model Assessment*; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

4.3 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO ATORVASTATINA (BASAL VS. 12 SEMANAS)

Por se tratar de uma casuística de conveniência, foi realizada uma análise adicional, comparando os dados dos pacientes do grupo atorvastatina basal vs. 12 semanas.

Não foi observada diferença estatística quanto aos parâmetros de *status* da doença e medicamentos utilizados (Tabela 5), assim como a distribuição de comorbidades cardiovasculares e seus fatores de risco, IMC, perfil glicêmico, insulínico e HOMA (Tabela 6). Não houve alteração do perfil sérico de HDL-colesterol e de triglicérides, porém ocorreu melhora significativa do nível sérico de colesterol total ($P=0,005$) e de LDL-colesterol ($P=0,004$).

4.4 SEGUIMENTO (SEGURANÇA E ADERÊNCIA)

Durante o período de seguimento, não foi observada nenhuma intercorrência clínica nem recidivas da doença nos dois grupos analisados, não foram observadas também alterações nos hábitos alimentares e no estilo de vida (por exemplo: prática ou não de exercícios físicos no período do estudo).

Além disto, todos os pacientes que aceitaram participar do protocolo foram acompanhados regularmente ao longo do tratamento, apresentando 100% de aderência.

Tabela 5. Características gerais do grupo atorvastatina (basal vs. 12 semanas)

	Grupo atorvastatina		Valor do P
	Basal (N=14)	12 semanas (N=14)	
<i>Status da doença</i>			
EVA do paciente (0-10 cm)	0,0 (0,0-1,1)	0,0 (0,0-1,1)	0,893
EVA doméstico (0-10 cm)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,999
MMT-8 (0-80)	80,0 (80,0-80,0)	80,0 (80,0-80,0)	>0,999
MYOACT (0-60)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,999
HAQ (0,00-3,00)	0,0 (0,0-0,8)	0,1 (0,0-0,8)	0,553
CPK (U/L)	168,5 (102,8-215,8)	150,5 (115,8-214,0)	0,975
AST (U/L)	19,5 (17,5-25,0)	22,0 (16,8-30,0)	0,700
ALT (U/L)	12,5 (11,0-31,5)	19,5 (14,8-25,5)	0,288
DHL (U/L)	212,0 (197,0-230,5)	229,5 (175,3-306,8)	0,168
<i>Medicamentos</i>			
<i>Prednisona</i>			
Em uso atual	5 (35,7)	3 (21,4)	0,680
Dose atual (mg/dia)	0,0 (0,0-5,0)	0,0 (0,0-1,3)	0,257
<i>Imunossupressores</i>			
Azatioprina	5 (35,7)	4 (28,8)	>0,999
Leflunomida	2 (14,2)	0	-
Metotrexato	6 (41,7)	5 (35,7)	>0,999
Micofenolato de mofetila	5 (42,9)	5 (35,7)	>0,999

Dados apresentados em mediana (interquartil 25% - 75%) ou frequência (%).

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase; DHL: desidrogenase láctica; EVA: Escala Visual Analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MMT-8: *Manual Muscle Testing-8*; MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales*.

Tabela 6. Índice massa corporal, perfil glicêmico e lipídico do grupo atorvastatina (basal vs. 12 semanas)

	Grupo atorvastatina		Valor do <i>P</i>
	Basal (N=14)	12 semanas (N=14)	
IMC (kg/m ²)	31,2 (28,4-33,5)	32,3 (27,9-34,1)	0,092
Glicose (mg/dL)	86,0 (80,8-94,5)	88,5 (80,5-97,3)	0,345
Insulina (unidade)	16,6 (8,5-30,9)	18,2 (11,2-31,4)	0,965
HOMA	3,8 (1,8-9,3)	4,8 (6,5-8,1)	0,739
Colesterol total (mg/dL)	229,5 (204,0-258,3)	173,5 (150,3-208,0)	0,005
HDL-colesterol (mg/dL)	50,5 (45,8-61,8)	49,0 (43,8-58,3)	0,509
LDL-colesterol (mg/dL)	146,5 (126,3-167,0)	95,5 (79,3-134,5)	0,004
Triglicerídeos (mg/dL)	146,5 (90,3-228,8)	127,240 (72,0-187,8)	0,124

Dados apresentados em mediana (interquartil 25% - 75%).

HDL: lipoproteína de alta densidade; HOMA: *Homeostatic Model Assessment*;

IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

DISCUSSÃO

Esse foi o primeiro estudo prospectivo que demonstrou que o uso da atorvastatina foi seguro em MAS e não promoveu reativação da doença.

Uma das vantagens do estudo é o seu desenho prospectivo, randomizado, duplo cego e controlado que permitiu chegar a essa conclusão. Além disso, foram selecionados para esse estudo somente pacientes que possuem diagnóstico definido de MAS de acordo com os critérios de Bohan e Peter (1975), EULAR / ACR 2017 (Lundberg *et al.*, 2017) e Connors *et al.* (Connors *et al.*, 2010). As doses dos imunossupressores / glicocorticoides estavam relativamente estáveis e os pacientes não apresentaram mudanças nos hábitos alimentares e no estilo de vida durante o período de seguimento, uma vez que esses parâmetros podem interferir nos resultados.

Os hipolipemiantes têm sido amplamente utilizados para o tratamento de dislipidemias. Entre os efeitos colaterais no sistema musculoesquelético podem causar, por exemplo, fadiga, aumento do nível de enzimas musculares séricas, mialgias inespecíficas e em alguns, rabdomiólise (Bruckert *et al.*, 2005; Padala e Thompson, 2012). No nosso estudo, todos os pacientes acompanhados não apresentaram aumento de enzimas, qualquer tipo de ocorrência de rabdomiólise, assim como mialgias inespecíficas.

No presente estudo, todos os pacientes avaliados permaneceram estáveis da doença, não apresentando recidivas, utilizando baixas doses glicocorticoides e imunossupressores. Na literatura há apenas um estudo em que avaliou 24 pacientes com diagnóstico de MAS, estáveis e dislipidêmicos e que realizaram o uso de algum hipolipemiante (Borges e Shinjo, 2019). Esse grupo de pacientes avaliados não apresentou recidivas e/ou ativação da

doença, sem aumento de enzimas musculares séricas e apresentando melhora significativa do perfil lipídico. Porém, trata-se de um estudo retrospectivo, sem controle das estatinas e suas doses administradas.

Como uma análise adicional, quando foi realizada a comparação do grupo atorvastatina pré e pós intervenção medicamentosa, houve diferença estatística dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol, sendo que a redução foi, respectivamente, de 25% e 35%. Esses valores de redução são próximos do demonstrado na revisão publicada em 2015, onde foram avaliados 296 estudos, totalizando 38817 pacientes, com diferentes doses de atorvastatina e houve redução dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol de aproximadamente 30% e 42%, respectivamente, quando usado a dose de 20 mg/dia (Adams *et al.*, 2015).

O presente estudo apresenta algumas limitações. Por se tratar de doenças raras, a amostragem avaliada foi relativamente pequena. Além disso, não foram realizadas análises moleculares para avaliação de possíveis danos musculares.

CONCLUSÕES

O uso da atorvastatina foi seguro e eficaz nos pacientes estáveis com MAS e com dislipidemia. Estudos adicionais, com casuísticas maiores e pacientes com diferentes níveis de atividade de doença, são necessários para corroborar com os dados do presente estudo.

TRABALHOS FUTUROS

No presente estudo, a medicação promoveu redução significativa do nível sérico de LDL-colesterol no grupo atorvastatina. Além disto, foi segura, sem eventos adversos e sem promover a recidiva da doença. Apesar desses resultados promissores, a nível clínico, no entanto, não há evidências do seu efeito do ponto de vista molecular e metabólico (lipídica, glicêmica, oxidativa e fibrogênese) nos tecidos musculares de pacientes com MAS. Desta forma, iremos dar início a essas análises, para verificação do impacto da atorvastatina nos tecidos musculares de pacientes com MAS.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, P.A.O. et al. High prevalence of metabolic syndrome in antisynthetase syndrome. **Clin Exp Rheumatol**, v. 36, n. 2, p. 241-247, 2018.

COCHRANE DATABASE SYST REV, v. 12, n. 3, 2015.

BASHARAT, P. et al. Statin-induced anti-HMGCR-associated myopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 68, n. 2, p. 234-235, 2016.

BOHAN, A.; PETER, J.B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). **N Engl J Med**, v. 292, n. 8, p. 403-407, 1975.

BORGES, I.B.P.; SHINJO, S.K. Safety of statin drugs in patients with dyslipidemia and stable systemic autoimmune myopathies. **Rheumatol Int**, v. 39, n. 2, p. 311-316, 2019.

BORGES, I.B.P. et al. Lipid-lowering agent-triggered dermatomyositis and polymyositis: a case series and literature review. **Rheumatol Int**, v. 38, n. 2, p. 293-301, 2018.

BRUCKERT, E. et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - the PRIMO study. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 19, n. 6, p. 403-414, 2005.

CONNORS, G.R. et al. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? **Chest**, v. 138, n. 6, p. 1464-1474, 2010.

DALAKAS, M.C. Inflammatory muscle diseases. **N Engl J Med**, v. 373, n. 4, p. 393-394, 2015.

DALAKAS, M.C.; HOHLFELD, R. Polymyositis and dermatomyositis. **Lancet**, v. 362, n. 9388, p. 971-982, 2003.

DE MORAES, M.T. et al. Analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. **Arthritis Care Res** (Hoboken), v. 65, n. 5, p. 793-799, 2013.

DE SOUZA, F.H.; SHINJO, S.K. The high prevalence of metabolic syndrome in polymyositis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 32, n. 1, p. 82-87, 2014.

HARRIS-LOVE, M.O. et al. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. **Rheumatology**, v. 48, n. 2, p. 134-139, 2009.

Matthews D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.

LAKKA, H.M. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, v. 288, n. 21, p. 2709-2716, 2002.

LINKE, A. et al. Exercise training in the treatment of coronary artery disease and obesity. **Herz**, v. 31, n. 3, p. 224-233, 2006.

LUNDBERG, I. E. et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. **Arthritis Rheumatol**, v. 69, n. 12, p. 2271-2282, 2017.

MAMMEN, A.L. et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. **Arthritis Rheum**, v. 63, n. 3, p. 713-721, 2011.

MILLER, F.W. et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. **Rheumatology**, v. 40, n. 11, p. 1262-1273, 2001.

MUSSET, L. et al. Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: A history of statins and experience from a large international multi-center study. **Autoimmun Rev**, v. 15, n. 10, p. 983-993, 2016.

NEEDHAM, M. et al. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. **Neuromuscul Disord**, v. 17, n. 2, p. 194-200, 2007.

PADALA, S.; THOMPSON, P.D. Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies, **Atherosclerosis**, v. 222, n. 1, p. 15-21, 2012.

PINAL-FERNANDEZ, I.; MAMMEN, A.L. Spectrum of immune-mediated necrotizing myopathies and their treatments. **Curr Opin Rheumatol**, v. 28, n. 6, p. 619-624, 2016.

RIDER, L.G. et al. Defining Clinical Improvement in Adult and Juvenile Myositis. **J Rheumatol**, v. 30, n. 3, p. 603-617, 2003.

RODRIGUES, C.E. et al. Association of arterial events with the coexistence of metabolic syndrome and primary antiphospholipid syndrome. **Arthritis Care Res**, v. 64, n. 10, p. 1576-1583, 2012.

SILVA, M.G. et al. Serum adipocytokine profile and metabolic syndrome in young adult female dermatomyositis patients. **Clinics**, v. 71, n. 12, p. 709-714, 2016.

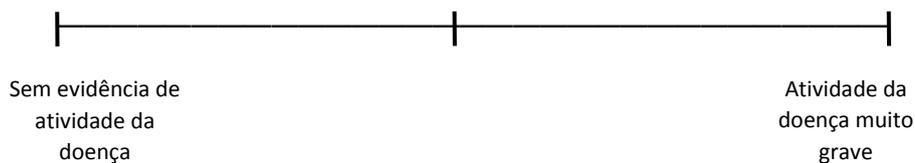
MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (IPAC): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Rev Bras At Física & Saúde**, v. 6, p. 5-18, 2001.

ANEXOS

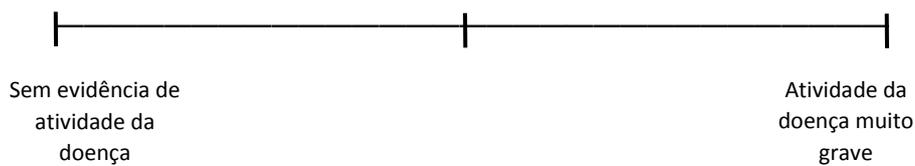
7.1 QUESTIONÁRIOS DA ATIVIDADE DA DOENÇA

International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS)

Escala visual analógica (EVA) do paciente



Escala visual analógica (EVA) do médico



MMT (Muscle Manual Testing)

- Lado direito, pontuação de 0 (ausência de força muscular) à 10 (força muscular normal)
- Valor total de 0 a 80

Flexão cervical	_____
Deltoide	_____
Biceps braquial	_____
Gluteo máximo	_____
Gluteo médio	_____
Quadríceps	_____
Extensor do punho	_____
Dorsiflexão plantar	_____

MYOACT (Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales)

- Nas últimas 4 semanas; características atribuídas à miopatia

ATIVIDADE DA DOENÇA:

CONSTITUCIONAL	0 _____	10
ESQUELÉTICA	0 _____	10
GASTRINTESTINAL	0 _____	10
PULMONAR	0 _____	10
CARDIOVASCULAR	0 _____	10
CUTÂNEA	0 _____	10

HAQ (Health Assessment Questionnaire)

- Pontuação 0,00 à 3,00

Capacidade habitual DURANTE A SEMANA PASSADA

	Sem QUALQUER Incapaz dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com dificuldade	MUITA de fazer
1 VESTIR-SE E ARRUMAR-SE				
- Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2, LEVANTAR-SE				
- Lavar sua cabeça e seus cabelos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosta reto e sem braços?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Deitar-se e levantar-se da cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 COMER				
- Cortar um pedaço de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Levantar a boca um copo ou uma xícara cheio de café, leite ou água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir um saco de leite comum?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 ANDAR				
- Caminhar em lugares planos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Subir cinco degraus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 HIGIENE PESSOAL				
- Lavar e secar seu corpo apos o banho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tomar banho de chuveiro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 ALCANCAR COISAS				
- Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que esta posicionado pouco acima da cabeça?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 AGARRAR				
- Segurar-se em pe no ônibus ou metro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir e fechar torneiras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 ATIVIDADES				
- Fazer compras nas redondezas onde mora?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Entrar em e sair de um ônibus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7.2 APROVAÇÃO - COMITÊ DE ÉTICA



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Impacto do uso de hipolipemiantes em pacientes com dermatomiosite e polimiosite

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 33558414.7.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO
HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.903.905

Apresentação do Projeto:

A Emenda propõe a realização de biópsias musculares pré e pós-protocolo, com posterior análise histológica, histoquímica e molecular. Com a justificativa de que as informações permitirão melhor compreensão do possível mecanismo histológico e molecular de toxicidade de hipolipemiantes nos músculos esqueléticos de pacientes com DM/PM.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos primários não se modificaram: Principais: 1)Avaliar o impacto do uso de hipolipemiantes na rigidez vascular e na função endotelial de pacientes com dermatomiosite e polimiosite; 2)Avaliar o impacto do uso de hipolipemiantes em pacientes com dermatomiosite e polimiosite; Foi acrescentado nos objetivos secundários: 4)Avaliar o resultado dos hipolipemiantes em pacientes com dermatomiosite e polimiosite no metabolismo lipídico e inflamatório de músculos esqueléticos;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No que se refere aos riscos, foi acrescentado o risco da biópsia: Quanto à biópsia muscular, poderá sentir um desconforto leve como dor e inchaço local. Os benefícios não se alteram.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Conqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação de Parecer: 1.903.905

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda é exclusiva de seu Centro Coordenador, então as alterações realizadas em seu projeto, em virtude da emenda, NÃO serão replicadas nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes, quando da sua aprovação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

ao Projeto inicial foram acrescentados os itens referentes à biópsia muscular em todas as partes (Introdução e métodos do projeto e no TCLE)

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_825765_E3.pdf	12/11/2016 22:01:23		Aceito
Brochura Pesquisa	Anexo.pdf	12/11/2016 21:59:24	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	12/11/2016 21:58:09	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/11/2016 21:57:32	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura.pdf	16/09/2016 16:42:16	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochuras.pdf	05/02/2015 19:19:18		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta de Anuência.pdf	05/02/2015 18:36:16		Aceito
Outros	Carta (Esclarecimentos).pdf	29/01/2015 10:04:12		Aceito
Outros	Resposta ao Parecer.pdf	09/08/2014 16:45:35		Aceito
Outros	Anexo II.pdf	15/07/2014 12:01:58		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	10/07/2014 20:07:30		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 1.903.005

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 01 de Fevereiro de 2017

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5ª andar

Bairro: Carqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq adm@hc.fm.usp.br

7.3 ARTIGO SUBMETIDO

15/07/2019

Gmail - Clinical Rheumatology - Submission Confirmation Is atorvastatin safe for patients with systemic autoimmune myopathies? ...



Isabela Pires <isapires25@gmail.com>

Clinical Rheumatology - Submission Confirmation Is atorvastatin safe for patients with systemic autoimmune myopathies? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study for co-author

1 mensagem

Editorial Office - Clinical Rheumatology <em@editorialmanager.com>

28 de junho de 2019 às 22:28

Responder a: Editorial Office - Clinical Rheumatology <garlen.rafael@springernature.com>

Para: Isabela Bruna Pires Borges <isapires25@gmail.com>

Re: "Is atorvastatin safe for patients with systemic autoimmune myopathies? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study"

Full author list: Isabela Bruna Pires Borges, BSc; Samuel Katsuyuki Shinjo, Ph.D.

Dear BSc Isabela Borges,

We have just received the submission entitled: "Is atorvastatin safe for patients with systemic autoimmune myopathies? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study" for possible publication in Clinical Rheumatology, and you are listed as one of the co-authors.

The manuscript has been submitted to the journal by Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo who will be able to track the status of the paper through his/her login.

If you have any objections, please contact the editorial office as soon as possible. If we do not hear back from you, we will assume you agree with your co-authorship.

Thank you very much.

With kind regards,

Springer Journals Editorial Office
Clinical Rheumatology

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/crh/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

7.4 ARTIGOS PUBLICADOS

Rheumatology International (2019) 39:311–316
<https://doi.org/10.1007/s00296-018-4215-x>

Rheumatology
INTERNATIONAL

COMORBIDITIES



Safety of statin drugs in patients with dyslipidemia and stable systemic autoimmune myopathies

Isabela Bruna Pires Borges¹ · Samuel Katsuyuki Shinjo¹

Received: 25 September 2018 / Accepted: 29 November 2018 / Published online: 5 December 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Recent studies have shown a high prevalence of dyslipidemia in patients with systemic autoimmune myopathies (SAM). However, little is known about the safety of the use of statins in these patients, and this gap in research motivated the accomplishment of the present study. In a retrospective cohort study conducted from 2004 to 2018, 250 patients with SAM were evaluated, and 24 patients had stable forms of SAM (16 dermatomyositis, 1 polymyositis and 7 antisynthetase syndrome) but had dyslipidemia and had received statins. Patients with clinically amyopathic dermatomyositis, immune-mediated necrotizing myopathy, dermatomyositis, or polymyositis induced by statins were excluded. The mean age of the patients was 50.6 years, and they were predominantly women. The median duration of the disease was 5.0 years. Twelve patients received simvastatin (10–60 mg/day), and 11 patients received atorvastatin (20–40 mg/day), and 1 patient received atorvastatin (10 mg/day) which was later replaced by simvastatin (20 mg/day). The median time of exposure to the statin was 22.5 months. The follow-up appointments showed that the patients' lipid profiles had improved and that there had been no recurrences of disease activity or clinical interurrences. Despite the small sampling, the data showed that the use of statins in patients with SAM was safe. New studies with a larger sample and patients with different degrees of disease activity are necessary to corroborate the results of the present study.

Keywords Dermatomyositis · Dyslipidemia · Metabolic syndrome · Polymyositis · Statins



Rheumatology International

February 2018, Volume 38, Issue 2, pp 293-301 | [Cite as](#)

Lipid-lowering agent-triggered dermatomyositis and polymyositis: a case series and literature review

Authors

Authors and affiliations

Isabela Bruna Pires Borges, Mariilda Guimarães Silva, Rafael Giovane Misse, Samuel Katsuyuki Shinjo

Case Based Review

First Online: 12 October 2017

422

4

Downloads Citations

Abstract

Lipid-lowering agent-triggered dermatomyositis (DM) or polymyositis (PM) is a rare event. Therefore, the aim of the present study was to describe a series of such cases. A retrospective cohort study of 5 DM and 4 PM cases triggered by prior exposure to lipid-lowering agents between 2001 and 2017 was carried out. All patients, except for two cases, had muscle biopsy compatible with inflammatory myopathy and no serum autoantibodies positive for anti-SRP or anti-HMGCoAR. Median age of the patients at time of diagnosis was 68 years. Seven patients had previously taken simvastatin 20 mg/day (exposure period from 2 days to 4 years) and two bezafibrate 100 mg/day (3–4 months). Median time from symptom onset to disease diagnosis was 6 months. All patients with DM had a heliotrope and/or Gottron's papules. All patients had symmetrical, predominantly proximal muscle weakness of limbs, with median serum creatine phosphokinase of 3087 U/L (interquartile 25–75% range 1293–13,937 U/L). All patients received glucocorticoid and immunosuppressants. Complete reversal of clinical symptoms and normalization of serum creatine phosphokinase level occurred within a median of 12 months after starting the treatment. There was disease relapse in three cases, and one case of death was unrelated to the disease (pulmonary infectious complications resulting from lymphoma). In contrast to cases described in the literature, the patients in the present study had a relatively more aggressive course, requiring glucocorticoids and immunosuppressants, in addition to a tendency for a longer period to achieve disease remission.