

## Alopecia Universal após Tratamento com Sinvastatina e Ezetimiba: Impactos na Família

*Alopecia Universalis after Treatment with Simvastatin and Ezetimibe: Affects on Family*

Ferhat Ozyurtlu<sup>1</sup>  e Nurullah Cetin<sup>2</sup> 

Special Grand Medical Hospital – Department of Cardiology,<sup>1</sup> Manisa – Turquia

Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Cardiology,<sup>2</sup> Manisa – Turquia

### Resumo

A alopecia areata (AA) é uma doença autoimune que se desenvolve no couro cabeludo ou em outras partes do corpo. A alopecia universal, que é uma forma rara de alopecia areata, é caracterizada pela perda de pelos que afeta todo o corpo. Nos dois pacientes apresentados, o tratamento com atorvastatina foi iniciado com o diagnóstico de hipercolesterolemia, mas, quando as metas de valores não foram alcançadas, foi iniciado o tratamento com uma combinação de sinvastatina e ezetimiba. Depois de um período de tratamento com sinvastatina e ezetimiba, o distúrbio de AA, o qual começou com a perda de cabelo no couro cabeludo, espalhou pelo corpo todo e se transformou em alopecia universal. Embora as estatinas possam causar alopecia com reações autoimunes, elas geralmente são utilizadas no tratamento da alopecia, por seus efeitos imunomoduladores.

### Caso 1

Uma paciente de 69 anos foi acompanhada em nossa clínica com o diagnóstico de insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana. A paciente tinha histórico de hipercolesterolemia. Seu escore Ductch (escore clínico por hipercolesterolemia familiar, com um diagnóstico definitivo > 8 pontos) foi calculado como 12 pontos. Os parâmetros lipídicos obtidos em nossa clínica foram: colesterol total de 380 mg/dl, lipoproteína de baixa densidade (LDL) de 299 mg/dl, lipoproteína de alta densidade (HDL) de 62 mg/dl, e triglicérides 93 mg/dl. No histórico médico da paciente, descobriu-se que a paciente havia usado comprimidos de atorvastatina de 40 mg (Lipitor, Pfizer) por 6 meses, há 5 anos, mas o tratamento foi alterado por uma combinação de sinvastatina de 40 mg e ezetimiba de 10 mg (Inegy 10/40, Merck, Sharp & Dohme) porque os valores-alvo não podiam ser alcançados. Isso resultou na queda, primeiramente de

cabelo, seguida da queda de sobrancelhas, cílios, e dos pelos axilares e pubianos em 2 meses. A alopecia universal aumentou em aproximadamente 6 meses (Figura 1).

### Caso 2

O segundo caso foi do filho de 45 anos de idade da paciente, que também apresentou alopecia universal (Figura 2). Seu escore de Dutch foi calculado em 14 pontos. Os parâmetros lipídicos do paciente foram os seguintes: colesterol total de 382 mg/dl, colesterol LDL de 305 mg/dl, colesterol HDL de 57 mg/dl, e triglicérides 102 mg/dl. Esse paciente foi tratado com comprimidos de atorvastatina de 40 mg (Lipitor, Pfizer) simultaneamente com sua mãe. Quando se identificou que o tratamento não era eficaz após 5 meses, o tratamento usando a combinação de 40 mg de sinvastatina e 10 mg de ezetimiba (Inegy, Merck/Sharp & Dohme) foi iniciado. Da mesma forma, após o início do tratamento, observou-se a queda, primeiramente do cabelo, seguida da queda de sobrancelhas, cílios, e dos pelos axilares e pubianos em 2 meses, e a alopecia universal aumentou em aproximadamente 6 meses (Figura 2). Considerando-se que pode ser uma patologia relacionada a medicamentos, a aplicação de remédios foi interrompida. Entretanto, não se observou remissão. Ambos os casos recusaram o tratamento dermatológico para o tratamento da alopecia.

### Discussão

AA é uma forma de alopecia não cicatricial com queda de cabelos em placas no couro cabeludo e queda de pelos em outros locais. Ela pode ocorrer em qualquer idade, e é observada com mais frequência na segunda e na quarta décadas de vida. Geralmente, ela é observada em ambos os sexos com a mesma frequência. A incidência dessa situação que pode ser aceita como relativamente comum é 0,15%.<sup>1</sup> Embora a patogênese da doença ainda não seja totalmente conhecida, ela é uma doença autoimune e, além dos fatores genéticos, os fatores ambientais, tais como infecção e stress psicológico, também desempenham um papel importante na evolução da doença. A incidência familiar de 10%–20% corrobora a ativação genética da doença, o qual aumenta para 50% em gêmeos monozigóticos.<sup>2</sup> Entretanto, a alopecia universal é uma forma rara de AA, que é definida como a queda de cabelos e de pelos corporais. Ela constitui 7%–30% de todos os casos de AA.<sup>3</sup>

As estatinas são os principais agentes terapêuticos para o tratamento da hipercolesterolemia. Efeitos além daqueles pretendidos durante a evolução de um agente são chamados

### Palavras-chave

Alopecia; Doença Autoimune; Hipercolesterolemia; Atorvastatina/efeitos adversos; Combinação de Ezetimiba e Sinvastatina/efeitos adversos; Genética

#### Correspondência: Ferhat Ozyurtlu •

Special Grand Medical Hospital, Güzelyurt Mah. 19 Mayıs Cad. No:4.

Yunusemre, Manisa – Turquia

E-mail: fozyurtlu@yahoo.com

Artigo recebido em 30/11/2021, revisado em 13/05/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220187>

## Relato de Caso



Figura 1 – Paciente com alopecia universal, caso 1.



Figura 2 – Paciente com alopecia universal, caso 2.

de efeitos pleiotrópicos. A redução de isoprenóides circulantes e a inativação de proteínas sinalizadoras resulta em efeitos pleiotrópicos de estatinas, tais como, efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antiproliferativos e imunomoduladores, estabilidade de placa e inibição da agregação de plaquetas.<sup>4</sup> As estatinas executam seus efeitos imunomoduladores que são pleiotrópicos, via moléculas de MHC-II, e células T auxiliar 1 e T auxiliar 2.<sup>5</sup> Também é sabido que as células T auxiliar 1 e T auxiliar 2 têm funções específicas na AA.<sup>6</sup> Uma reação autoimune que desencadeia um mecanismo de estatinas pode causar a liberação de autoantígenos por apoptose e, portanto, uma resposta de autoanticorpos. Entretanto, ela desencadeia a ativação dos linfócitos T causando uma mudança no teor de colesterol da estrutura lipídica da membrana. O resultado é a reação da célula T auxiliar 2 que leva à produção de autoanticorpos por células B.<sup>7,8</sup> Na literatura, há casos em que a sinvastatina foi usada no tratamento da alopecia devido a seus efeitos imunomoduladores.<sup>9</sup> Além disso, sabe-se que as estatinas causam lesão hepática, como miopatia autoimune e hepatite autoimune.<sup>10,11</sup> Embora a queda de cabelo tenha sido relatada entre os efeitos colaterais incomuns das estatinas nas bulas, há um caso em que queda de cabelo relacionada a atorvastatina foi relatada na literatura.<sup>12</sup> Ezetimiba diminui a absorção do colesterol obtido pela dieta. Nenhum caso de alopecia causado pela monoterapia com ezetimiba foi relatado. Além disso, foi relatado um caso de hepatite autoimune relacionada à combinação de ezetimiba e sinvastatina. Entretanto, só é possível especular se o fator que causou isso estava relacionado à estatina ou ao ezetimiba.<sup>13</sup> Embora estatina, ezetimiba e sua combinação sejam usados no tratamento da alopecia devido a seus efeitos

imunomoduladores, ironicamente, em nossos casos, acredita-se que a combinação foi temporariamente associada ao início da alopecia em ambos os casos, e pode ter contribuído para a doença. Além disso, observa-se que fatores genéticos têm um grande papel nos casos em que o mesmo medicamento causa a alopecia e se torna o tratamento para ela.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ozyurtlu F, Cetin N; Obtenção de dados: Ozyurtlu F.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

1. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:CD004413. doi:10.1002/14651858CD004413.pub 2.
2. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(9):1055-60. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01676.x
3. Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. *BMJ.* 2005;331(7522):951-3. doi: 10.1136/bmj.331.7522.951.
4. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A, Vasnawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(5):554-62. doi:10.4103/2230-8210.163106.
5. Chao-Yung Wang, Ping-Yen Liu, James K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Liao Trends Mol Med.* 2008;14(1):37-44. DOI: 10.1016/j.molmed.2007.11.004
6. Barahmani N, Lopez A, Babu D, Hernandez M, Donley SE, Duvic M. Serum T helper 1 cytokine levels are greater in patients with alopecia areata regardless of severity or atopy. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(4):409-16. Doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03523.
7. Panizzon RG. Lupus-like syndrome associated with statin therapy. *Dermatology.* 2004; 208(3):276-7. DOI: 10.1159/000077320
8. Noel B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(1):17-24. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01838.x
9. Morillo-Hernandez C, Lee JJ, English JC 3rd. Retrospective outcome analysis of 25 alopecia areata patients treated with simvastatin/ezetimibe.. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Sep;81(3):854-7. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.047
10. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Poudel D, Donato A. Statin-Associated Autoimmune Myopathy: A Systematic Review of 100 Cases. *J Clin Rheumatol.* 2017 Apr;23(3):149-54. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000497
11. Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis.* 2009 Nov;29(4):412-22. DOI: 10.1055/s-0029-1240010
12. Segal AS. Alopecia associated with atorvastatin. *Am J Med.* 2002 Aug 1;113(2):171. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01135-x.
13. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. PMID: 31643176 Bookshelf ID:NBK547852

