

# Dislipidemia, estatinas e insuficiência renal crônica

## Dyslipidemia, statins and chronic renal failure

Antonio G. Laurinavicius<sup>1</sup>, Raul D. Santos<sup>2</sup>

### RESUMO

Portadores de insuficiência renal crônica (IRC) apresentam elevado risco cardiovascular. Parte do excesso de risco pode ser atribuída à alta incidência de dislipidemia que essa população apresenta. O fenótipo lipídico caracteristicamente associado à IRC é uma dislipidemia mista com predomínio de hipertrigliceridemia e HDL-c baixo. As evidências disponíveis indicam que as estatinas reduzem o risco cardiovascular em portadores de IRC na mesma proporção que na população geral. Faltam, entretanto, evidências conclusivas do benefício para estágios mais avançados da doença, incluindo pacientes submetidos à diálise e pacientes transplantados. Existem também indícios de nefroproteção, embora os dados atualmente disponíveis sejam limitados e o benefício registrado, discreto. As estatinas são seguras e bem toleradas em todos os estágios da IRC, mas ajustes posológicos são necessários para a maioria das estatinas quando a taxa de filtração glomerular (TFG) é menor que 60 mL/min. Dois grandes estudos em andamento, o SHARP e o AURORA, deverão esclarecer ulteriormente o papel das estatinas no contexto da IRC.

### PALAVRAS-CHAVE

Estatinas, insuficiência renal crônica, dislipidemia.

### ABSTRACT

Cardiovascular risk of patients with chronic kidney disease (CKD) is very high. Part of the excess in the risk can be attributed to the high incidence of dyslipidaemia in this population. The lipid profile characteristically associated with CKD is a mixed dyslipidaemia with a predominance of hypertriglyceridemia and low HDL-c. The available evidence suggests that statins reduce cardiovascular risk in individuals with CKD in the same proportion as in the general population. However, conclusive evidence for advanced stages of the disease, including patients undergoing dialysis and renal transplant recipients, is still missing. There is also evidence of renoprotection, although the data currently available are limited and the benefit appears to be small. Statins are safe and well tolerated in all stages of CKD, but dose adjustments are required for most statins when glomerular filtration rate (GFR) is less than 60 mL/min. Two major trials actually in progress, the SHARP trial and the AURORA study, will further clarify the role of statins in this context.

### KEYWORDS

Statin, chronic kidney disease, dyslipidaemia.

## INTRODUÇÃO

Apesar de a insuficiência renal crônica (IRC) ser uma doença progressiva, a maioria dos portadores dessa condição morre de doença cardiovascular (DCV) antes de chegar a precisar de diálise<sup>1</sup>. A DCV é tão freqüente nesse grupo que a prevalência dessa comorbidade entre os pacientes submetidos à diálise é aproximadamente trinta vezes maior que na população geral<sup>2</sup>. Essa associação não surpreende, pois existe uma importante su-

perposição de fatores de risco entre a IRC e a DCV: hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, dislipidemia, tabagismo e idade são fatores de risco para ambas as condições. Além disso, a própria IRC pode ser considerada um fator de risco para a DCV, já que portadores de IRC apresentam um risco cardiovascular acentuado, independentemente das comorbidades presentes. Esse risco é proporcional ao grau de disfunção renal, começando a ser significativo já em fases precoces da doença renal.

Recebido: 7/5/2008 Aceito: 14/6/2008

1 Médico pesquisador da Unidade Clínica de Lipídes do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP).

2 Diretor da Unidade Clínica de Lipídes InCor-HC-FMUSP.

Correspondência para: Antonio G. Laurinavicius. Unidade Clínica de Lipídes do Instituto do Coração – HC-FMUSP. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-900 – São Paulo, SP.

A presença de microalbuminúria, por exemplo, é um reconhecido marcador de nefropatia incipiente e representa, ao mesmo tempo, um validado indicador de risco cardiovascular. A tabela 1 apresenta os estágios da IRC adotando como critério a taxa de filtração glomerular (TFG)<sup>2</sup>. A prevalência de doença arterial coronária (DAC) vai aumentando conforme progressão da IRC de um estágio para outro, chegando a conferir um risco de eventos dez vezes maior que na população geral. Por tal motivo, a National Kidney Foundation (NKF) considera a IRC um equivalente de risco de DAC<sup>3</sup>. Embora essa posição não tenha sido adotada pelo National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII)<sup>4</sup>, as diretrizes brasileiras sobre dislipidemia e prevenção da aterosclerose consideram a IRC (microalbuminúria, creatinina maior que 1,4 mg/dL ou *clearance* de creatinina < 60 mL/min) como agravante de risco cardiovascular, conferindo metas de controle metabólico mais exigentes<sup>5</sup>.

De fato, sendo os portadores de IRC indivíduos de alto risco cardiovascular, é necessário tratar agressivamente todos os fatores de risco cardiovascular presentes. Parte desse excesso de risco cardiovascular é devido à dislipidemia que caracteristicamente acompanha a IRC. O uso das estatinas nesse contexto é atrativo, dada sua ótima *performance* na redução do risco cardiovascular em pacientes dislipidêmicos. Entretanto, receios relativos à segurança das estatinas nessa situação e dúvidas quanto à existência de sólidas evidências de benefício nesse grupo costumam frear muitos médicos no momento de tratar a dislipidemia associada à IRC. De fato, as estatinas não somente são seguras e diminuem o risco cardiovascular, mas podem também ser nefroprotetoras. Revisaremos aqui as evidências atualmente disponíveis e as condutas sugeridas pelas diretrizes vigentes.

**Tabela 1.** Estágios da doença renal crônica segundo a taxa de filtração glomerular

Estágio	Taxa de filtração glomerular (mL/min)
1	> 90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	< 15 ou diálise

## DISLIPIDEMIA, IRC E RISCO CARDIOVASCULAR

### CARACTERÍSTICAS DA DISLIPIDEMIA ASSOCIADA À IRC

Portadores de IRC apresentam importantes alterações no metabolismo lipídico cuja manifestação mais típica é a dislipidemia mista com predomínio de hipertrigliceridemia associada ao HDL-c baixo<sup>6</sup>. O aumento no colesterol total costuma ser discreto ou moderado, a menos que existam outras condições que justifiquem aumentos mais acentuados. Embora o LDL-c não seja

habitualmente elevado, as partículas de LDL assumem características pró-aterogênicas: viram pequenas e densas e sofrem um maior grau de peroxidação lipídica. A hipertrigliceridemia pode ser relevante e é secundária ao excesso de VLDLs e seus remanescentes presentes na circulação, responsáveis também pelo aumento observado na concentração de apolipoproteína B (apoB). Outra alteração freqüentemente registrada é o aumento da Lp(a), partícula não detectada em exames de rotina, mas associada ao aumento de risco cardiovascular<sup>7</sup>.

As alterações descritas configuram a clássica "tríade lipídica" (aumento de triglicérides, HDL-c baixo e LDLs pequenas e densas), quadro reconhecidamente aterogênico. Essas alterações surgem em fases precoces da IRC e a intensidade dos achados é proporcional ao grau de disfunção glomerular, melhorando significativamente após o transplante renal. Dessa forma, os pacientes submetidos à diálise apresentam o perfil lipídico mais pró-aterogênico, principalmente no caso da diálise peritoneal que induz alterações mais acentuadas. O estudo das apolipoproteínas mostra importante redução das apolipoproteínas A1 (apoA1) e A2 (apoA2) acompanhando a redução do HDL-c, e o aumento da apoB e da apolipoproteína C3 (apoC3) acompanhando o excesso de VLDLs. A apoC3 desenvolve um papel significativo na fisiopatologia dessa dislipidemia, pois inibe a atividade da lipase lipoprotéica, favorecendo assim o aumento dos triglicérides e a redução do HDL-c<sup>6</sup>.

### FISIOPATOLOGIA

A hipertrigliceridemia é secundária tanto ao excesso na produção hepática de VLDL como ao déficit no seu *clearance* periférico pela lipase lipoprotéica, em parte ocasionado pelo aumento da apoC3<sup>6</sup>. A semelhança da dislipidemia associada à IRC com a dislipidemia observada na síndrome metabólica coloca em jogo a resistência insulínica como possível mecanismo fisiopatológico comum.

### PARADOXO DA HEMODIÁLISE

Na população geral, o aumento na concentração de colesterol total leva ao aumento na morbi-mortalidade cardiovascular. Entre os pacientes submetidos à hemodiálise, observou-se a situação oposta: quanto menores os níveis de colesterol total, menor a sobrevivência. Este aparente paradoxo é, na verdade, resultado de um viés estatístico freqüentemente observado em estudos com estatinas. Pacientes graves são freqüentemente desnutridos e a desnutrição leva à hipocolesterolemia. No caso dos pacientes dialíticos, então, a queda nos níveis de colesterol é resultado da desnutrição e da inflamação crônica associadas à caquexia que caracteriza o estágio terminal da IRC. Sendo assim, a condição que determina o aumento na mortalidade é a caquexia renal e não a hipocolesterolemia, que funciona como um simples marcador de desnutrição<sup>8</sup>.

## DISLIPIDEMIA E PROGRESSÃO DA IRC

Pacientes dislipidêmicos apresentam maior risco de apresentar IRC em algum momento de sua vida; por outro lado, portadores de IRC têm maior prevalência de dislipidemia que a população geral<sup>8</sup>. Demonstrou-se que a hipercolesterolemia ocasiona depósitos intraglomerulares de lipoproteínas, ativando resposta inflamatória, promovendo expressão de moléculas de adesão, quimiotaxia de neutrófilos e secreção de fatores de crescimento que levam às alterações glomerulares características da glomerulosclerose<sup>9</sup>. Ainda assim, não dispomos até o momento de evidências suficientes para afirmar que a dislipidemia seja, *per se*, um fator de risco para a IRC, pois pacientes dislipidêmicos apresentam geralmente outros fatores de risco associados, tais como hipertensão e *diabetes mellitus*, claramente vinculados ao desenvolvimento de nefropatia. Além disso, existem portadores de hipercolesterolemia que não evoluem com disfunção renal, como no caso da hipercolesterolemia familiar. É provável que o principal fator na progressão da nefropatia seja a freqüente superposição de fatores de risco, como hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, tabagismo e a própria dislipidemia.

## ESTATINAS E PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR EM PORTADORES DE IRC

Portadores de IRC são pacientes de elevado risco cardiovascular e parte do excesso de risco está relacionada a dislipidemia e ao estado microinflamatório crônico, ambos alvos terapêuticos das estatinas que representam, então, uma opção terapêutica atrativa. Contudo, as evidências disponíveis quanto ao benefício desses medicamentos na redução do risco cardiovascular nessa situação são ainda limitadas, excetuando os casos de IRC leve a moderada, para os quais a redução do risco relativo é comparável à da população geral.

### PORTADORES DE IRC NOS ESTÁGIOS 1 A 4

A maioria das evidências disponíveis neste contexto deriva de análises *post hoc* de estudos que incluíram, entre outros, portadores de insuficiência renal crônica leve a moderada. Entre eles, merecem destaque o HPS (*Heart Protection Study*)<sup>10</sup> e o CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*)<sup>11</sup>. Ambos mostraram que esses pacientes se beneficiam na mesma proporção que a população geral, com redução do risco relativo de eventos cardiovasculares em torno de 30%. É importante salientar que no HPS essa redução significou para os pacientes renais crônicos diminuição do risco absoluto de 11% (o dobro do valor absoluto obtido na população geral) e um impressionante número necessário a ser tratado (NNT) de 9.

Até o momento, o único estudo especificamente desenhado para avaliar o impacto das estatinas exclusivamente em portadores de nefropatia leve foi o PREVEND IT (Prevention of

Renal and Vascular End Stage Disease Intervention Trial) que randomizou 1.439 pacientes portadores de microalbuminúria para pravastatina 40 mg/dia ou placebo, com acompanhamento médio de quatro anos<sup>12</sup>. Embora tenha falhado em demonstrar benefício estatisticamente significativo da intervenção, esse estudo apresentou pequeno número de eventos, não tendo conseguido o poder estatístico suficiente para demonstrar o benefício da intervenção.

### PACIENTES DIALÍTICOS

Estudos observacionais registraram nesse grupo de pacientes redução do risco relativo em torno de 30%, equivalente à encontrada na população geral<sup>13</sup>. Entretanto, os resultados do único ensaio clínico randomizado especificamente desenhado para pacientes dialíticos, o estudo 4D (*Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie*), foram bem mais modestos<sup>14</sup>. O 4D randomizou 1.200 pacientes dialíticos, portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, para atorvastatina 20 mg ou placebo e os acompanhou durante quatro anos. A redução do risco relativo de eventos combinados foi apenas de 8% e não alcançou significância estatística.

Além disso, observou-se aumento estatisticamente significativo na incidência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) fatais (RR 2,03), fato surpreendente, já que as estatinas reduzem o risco de AVC na população geral. Ao considerar unicamente a incidência de infartos fatais e não-fatais, a RRR foi de 14%, com significância estatística limítrofe (IC 0,74-0,99). É preciso lembrar que os pacientes submetidos à hemodiálise apresentam outros fatores de disfunção endotelial sobre os quais, talvez, as estatinas não tenham impacto. Uma grande metanálise publicada por Strippoli *et al.*, incluindo também o estudo 4D, chegou à conclusão de que o benefício da intervenção nos pacientes dialíticos é similar ao encontrado em fases mais precoces da IRC (RRR em torno de 15% tanto para eventos cardiovasculares como para mortalidade cardiovascular)<sup>15</sup>. O estudo AURORA (*A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events*), que está avaliando o impacto da rosuvastatina em mais de 2.700 pacientes dialíticos, e o braço de mais de 3.000 pacientes dialíticos (incluindo hemodiálise e diálise peritoneal) do estudo SHARP, também em andamento, poderão esclarecer as dúvidas geradas pelo estudo 4D e só parcialmente resolvidas pela metanálise de Strippoli *et al.*

### PACIENTES TRANSPLANTADOS

O estudo ALERT (*Assessment of Lescol in Renal Transplant Trial*) randomizou 2.102 pacientes submetidos a transplante renal para fluvastatina (40 a 80 mg/dia) ou placebo e os acompanhou durante aproximadamente cinco anos<sup>16</sup>. A intervenção resultou em redução de risco relativo de eventos cardiovasculares combinados de 17%, que não alcançou significância estatística

( $p = 0,139$ ). Contudo, uma análise *post hoc* desse estudo demonstrou redução de eventos estatisticamente significativa de 35%, ao considerar unicamente os desfechos de infarto não-fatal e de mortalidade cardiovascular.

#### ESTUDOS EM ANDAMENTO

O estudo SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), atualmente em curso, está comparando a associação sinvastatina (20 mg/dia) e ezetimiba (10 mg/dia) *versus* placebo em aproximadamente 9.000 portadores de IRC, incluindo um braço de 3.000 pacientes dialíticos. O objetivo do estudo é avaliar desfechos renais e cardiovasculares. O estudo AURORA está acompanhando mais de 2.700 pacientes renais crônicos dialíticos, randomizados para rosuvastatina 10 mg/dia ou placebo, com o objetivo de avaliar morbimortalidade cardiovascular.

#### CONCLUSÃO

Está claro que as estatinas reduzem eventos cardiovasculares em portadores de IRC pré-dialítica com uma RRR em torno de 30%. Entretanto, faltam evidências consistentes certificando esse mesmo benefício entre os pacientes submetidos à diálise (seja hemodiálise ou diálise peritoneal) e os transplantados. A metanálise de Strippoli *et al.* conseguiu atingir significância estatística na RRR ao considerar pré-dialíticos, dialíticos e transplantados em conjunto<sup>15</sup>. Contudo, analisando isoladamente cada grupo, fica claro que a significância estatística continua ainda *borderline* nos últimos dois.

## ESTATINAS E NEFROPROTEÇÃO

#### EVIDÊNCIAS

Apesar do fantasma da insuficiência renal aguda associada à rhabdomiólise, que é um evento raro e não relacionado à nefrotoxicidade direta pelas estatinas, a idéia de que estas não somente são seguras, como provavelmente apresentem propriedades nefroprotetoras, surgiu logo após a difusão de seu uso. Vários estudos inicialmente desenhados para testar a eficácia das estatinas na redução do risco cardiovascular mostraram incidentalmente efeitos benéficos na função renal.

O estudo HPS<sup>10</sup>, por exemplo, mostrou que, após aproximadamente cinco anos de acompanhamento, pacientes de alto risco cardiovascular tratados com sinvastatina apresentaram níveis médios de creatinina plasmática inferiores aos dos pacientes que receberam placebo. Embora, em termos absolutos, a diferença fosse muito discreta (0,02 mg/dL), o achado foi estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Resultados similares foram registrados em análises *post hoc* de outros estudos. Entre eles, uma subanálise do estudo GREACE<sup>17</sup> associou o tratamento intensivo com atorvastatina ao aumento de 11,6% no *clearance* de creatinina, enquanto outra subanálise do estudo CARE<sup>11</sup>

mostrou que a pravastatina diminuiu a progressão da disfunção renal em portadores de IRC estágio 3 ou 4.

Com o intuito de fornecer evidências mais consistentes do que simples análises *post hoc*, foram publicadas várias metanálises incluindo esses e outros estudos. A maior delas, por Sandhu *et al.*, incluiu 22 estudos com quase 40.000 pacientes e mostrou redução de 76% na queda progressiva da TFG<sup>18</sup>. Embora o resultado seja muito representativo, essa redução se traduziu em ganho de função renal muito discreto, pois a taxa geral de queda progressiva da TFG encontrada no estudo foi relativamente baixa. Outra metanálise registrou redução de 48% na albuminúria de 24 horas, após uma média de dois anos de tratamento com estatinas em pacientes com excreção inicial de albumina entre 30 e 300 mg/dia<sup>19</sup>.

É importante enfatizar que essas metanálises sofrem de heterogeneidade clínica e estatística. Os estudos incluídos variaram muito quanto à população estudada, ao desfecho laboratorial, ao tempo de acompanhamento e à dose e ao tipo de estatina testada. Portanto, a qualidade das evidências clínicas atualmente disponíveis é baixa e o benefício nefroprotetor encontrado é discreto. O estudo PLANET (*Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic and Nondiabetic Patients with Progressive Renal Disease*) está avaliando os efeitos da rosuvastatina sobre proteinúria e função renal em 690 nefropatas, sendo 50% deles diabéticos, com período de acompanhamento médio de um ano. Esse estudo poderá fornecer ulteriores evidências para a prescrição das estatinas nesse caso.

#### MECANISMOS

A nefroproteção conferida pelas estatinas é atualmente atribuída tanto ao efeito hipolipemiante como aos efeitos pleiotrópicos desses fármacos. Estudos experimentais fornecem racional para ambas as hipóteses. Vazquez-Perez *et al.* mostraram que coelhos hipercolesterolêmicos evoluem com glomerulosclerose e que a redução da colesterolemia por meio da atorvastatina os protege desse processo. Por outro lado, portadores de IRC apresentam altos níveis de estresse oxidativo, estado microinflamatório e pró-trombótico e disfunção endotelial pela redução na biodisponibilidade de óxido nítrico. Em todos esses aspectos, os efeitos pleiotrópicos das estatinas poderiam contribuir na preservação da função renal.

#### PROTEINÚRIA COMO FATOR DE CONFUSÃO

Ao estudar as propriedades nefroprotetoras das estatinas, um importante fator de confusão é representado pelo fato de todas as estatinas poderem induzir certo grau de proteinúria, que é dose-dependente e diretamente proporcional à potência da estatina empregada. Não surpreende, então, que o fenômeno tenha sido observado principalmente com a rosuvastatina em altas doses, pois, além de ser a estatina mais potente, a rosuvastatina

apresenta concentração e excreção renais significativamente superiores às da atorvastatina. Dada a conhecida associação entre proteinúria e nefropatia, esse achado foi inicialmente alarmante. Entretanto, estudos mais detalhados indicam que a proteinúria induzida por estatinas é de "padrão tubular", sendo constituída basicamente por proteínas de baixo peso molecular que são normalmente filtradas em nível glomerular e posteriormente reabsorvidas no túbulo contornado proximal.

Esse fato sugere que as estatinas inibem a reabsorção tubular das proteínas filtradas, no lugar de promover lesão glomerular e induzir a filtração patológica de proteínas de alto peso molecular como a albumina, cuja presença na urina indica necessariamente lesão glomerular. Assim, a proteinúria inicialmente induzida pelas estatinas carece de significado patológico, o que é confirmado pelos estudos previamente mencionados que mostram efetiva redução da albuminúria de 24 horas e aumento correlativo na taxa de filtração glomerular em médio e longo prazos. Os mecanismos pelos quais as estatinas inibem a reabsorção tubular de proteínas foram esclarecidos pelos estudos de Sidaway *et al.*<sup>20</sup> e de Verhulst *et al.*<sup>21</sup>. Ao inibir a síntese de mevalonato, as estatinas, além de reduzir a síntese de colesterol, limitam a produção de isoprenóides. Os isoprenóides são necessários para a reabsorção tubular das proteínas que acontece por endocitose mediada pelos receptores megalina e cubulina. Ao limitar a disponibilidade de isoprenóides, as estatinas reduzem, então, a reabsorção tubular.

#### CONCLUSÃO

Embora existam bases mecanísticas atrativas e muitos estudos clínicos e experimentais apontando as estatinas como estratégia válida para a preservação da função renal, o benefício laboratorial documentado até o momento é muito discreto e não sabemos se, no médio ou longo prazo, vai se traduzir em benefícios clínicos relevantes para o paciente, tais como aumento no tempo livre de diálise. Um dado interessante a respeito é que a recente metanálise por Strippoli *et al.* constatou que a discreta redução na proteinúria (-0,73 g/24h) observada no grupo de pacientes tratados com estatinas não correspondeu a uma melhora na TFG. Além disso, a qualidade metodológica dos estudos disponíveis é baixa, pois se trata fundamentalmente de análises *post hoc* e de metanálises de alta heterogeneidade. Respostas mais certas poderão vir dos grandes estudos clínicos atualmente em curso: o SHARP, o AURORA e o PLANET.

#### SEGURANÇA DAS ESTATINAS NA IRC

Do ponto de vista teórico, portadores de IRC representam um grupo de alto risco para o desenvolvimento de reações medicamentosas adversas. A idade avançada, a coexistência de múltiplas comorbidades e a polifarmácia são condições que se reúnem com freqüência nestes pacientes e que são consideradas importantes

fatores de risco para o desenvolvimento de rabdomiólise. Os efeitos colaterais das estatinas, incluindo a miotoxicidade, são dose-dependentes. Embora as estatinas apresentem baixa taxa de excreção renal, na presença de IRC avançada, essas podem aumentar suas concentrações plasmáticas (principalmente as estatinas que apresentam maior grau de excreção renal), elevando assim o risco de efeitos adversos. Além disso, o metabolismo da maioria das estatinas acontece pelo CYP450, via metabólica comum a muitos outros medicamentos. Como os portadores de IRC são freqüentemente polimedicados, o risco de interações medicamentosas que possam resultar em aumento das concentrações plasmáticas da estatina é considerável.

#### EVIDÊNCIAS

Os dados disponíveis sobre a segurança das estatinas em portadores de IRC são limitados, pois esses pacientes foram excluídos da maioria dos estudos com essa classe de medicamentos. De qualquer forma, apesar do temor que costuma acompanhar a prescrição de estatinas em renais crônicos, o conjunto das evidências indica claramente que esses fármacos são seguros e bem tolerados em todos os estágios da insuficiência renal, incluindo os pacientes em regime dialítico e os submetidos a transplante renal. O estudo UK-HARP (*United Kingdom Heart and Renal Protection*) avaliou especificamente o efeito hipolipemiante e a segurança da sinvastatina (20 mg/dia) em 224 pacientes renais crônicos, incluindo pré-dialíticos, dialíticos e transplantados<sup>22</sup>. A conclusão do estudo foi que a sinvastatina é segura e bem tolerada nesses grupos de pacientes. A recente metanálise de Strippoli *et al.* incluiu 50 estudos e mais de 6.500 indivíduos renais crônicos em uso de estatina. Esses pacientes não apresentaram maior incidência de alterações laboratoriais (aumento das transaminases e/ou da creatinina fosfoquinase), nem maior índice de suspensão do remédio, quando comparados aos controles<sup>15</sup>. Portanto, os estudos publicados confortam e deveriam dissipar o receio à prescrição das estatinas neste contexto<sup>23</sup>.

#### AJUSTES POSOLÓGICOS

Pacientes com grau leve de disfunção (TFG > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) não requerem ajustes de dose, já que a taxa de excreção renal das estatinas é baixa. Contudo, graus mais avançados de disfunção renal (TGF < 60 mL/min/1,72 m<sup>2</sup>) devem significar redução na dose conforme evidenciado na tabela 2. A atorvastatina apresenta excreção renal menor que 2% e não requer ajuste de dose.

#### INTERAÇÕES

É importante lembrar que os inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimus, freqüentemente prescritos para pacientes submetidos a transplante renal, aumentam as concentrações séricas das estatinas, elevando o risco de efeitos colaterais. A NKF orienta reduzir a dosagem das estatinas, quando usadas em associação com esses medicamentos.

**Tabela 2.** Excreção renal e ajuste posológico das estatinas na IRC

Estatinas	Taxa de excreção renal	Ajuste 60-90 mL/m	Ajuste 15-59 mL/m	Ajuste < 15 mL/m
Sinvastatina	13%	=	=	5 mg
Lovastatina	10%	=	50%	50%
Pravastatina	20%	=	=	=
Fluvastatina	6%	=	50%	50%
Atorvastatina	< 2%	=	=	=
Rosuvastatina	10%	=	5-10 mg	5-10 mg

### ASSOCIAÇÃO DE HIPOLIPEMIANTE

A associação de hipolipemiantes atualmente mais empregada é a associação estatina/fibrato. Essa combinação poderia ser especialmente atrativa em portadores de IRC com dislipidemia mista, que, como vimos, é um dos fenótipos mais freqüentes nesses pacientes. Entretanto, na medida do possível, essa combinação deve ser evitada, dado o conhecido risco de rabdomiólise, principalmente em portadores de IRC. Quando necessário, deve-se usar a menor dose possível de ambos os fármacos e vigiar cautelosamente os sinais clínico-laboratoriais de miotoxicidade.

### REFERÊNCIAS

- Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, et al. HMG-Coenzyme A reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:119-26.
- Brown JH, Hunt LP, Vites NP, et al. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1136-42.
- K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(Suppl 3):S1-S37.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Determination, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2.486-97.
- IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:Suppl 1.
- Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375-84.
- Wanner C, Quaschnig T. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:195-201.
- Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291:451-9.
- Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, et al. Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Kidney Int* 1990;37(3):880-91.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Cholesterol and recurrent events trial I. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:98-104.
- Asselbergs FW, Dierks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809-16.
- Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297-304.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
- Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;336:645-51.
- Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) study investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2024-31.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effects of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study. *J Clin Pathol* 2004;57:728-34.
- Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-16.
- Douglas K, O'Malley P, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145:117-24.
- Sidaway J, Davidson R, McTaggart F, et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2258-65.
- Verhulst A, D'Haese P, DeBroe M. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2249-57.
- Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:473-84.
- Kiortsis DN, Filippatos TD, Mikhailidis DP, et al. Statin-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. *Atherosclerosis* 2007;195:7-16.