



**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
PPgS - UFJF**

PAULO GIOVANNI DE ALBUQUERQUE SUASSUNA

**EFEITO DE BAIXAS DOSES DE SINVASTATINA
SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E
NUTRICIONAIS DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

**JUIZ DE FORA
JULHO - 2007**

PAULO GIOVANNI DE ALBUQUERQUE SUASSUNA

**EFEITO DE BAIXAS DOSES DE SINVASTATINA SOBRE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NUTRICIONAIS DE
PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde – Área de Concentração em Saúde Brasileira, como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre. PPgS - UFJF.

Orientador: Prof. Marcus Gomes Bastos, Doutor.

**JUIZ DE FORA
JULHO – 2007**

Suassuna, Paulo Giovanni de Albuquerque

Efeito de baixas doses de sinvastatina sobre marcadores inflamatórios e nutricionais de pacientes em hemodiálise.

/ Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna; orientador: prof. Dr. Marcus Gomes Bastos. -- 2007.

80 f. il.

Dissertação (Mestrado Saúde Brasileira) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora.

1. Hemodiálise. 2. Proteína C-Reativa. 3 Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases. I. Bastos, Marcus Bastos.
II.Título.

CDU 616.61-78

TERMO DE APROVAÇÃO

PAULO GIOVANNI DE ALBUQUERQUE SUASSUNA

EFEITO DE BAIXAS DOSES DE SINVASTATINA SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NUTRICIONAIS DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde – Área de Concentração em Saúde Brasileira, como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre. PPgS - UFJF.

Aprovado em 30 de julho de 2007.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^o. André Avarese de Figueiredo, Doutor
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^o. Leandro Junior Lucca, Doutor
Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto

Prof^a. Maria Eugênia Fernandes Canziani, Doutora
Universidade Federal de São Paulo - EPM

Juiz de Fora, 30 de julho de 2007

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas, pelo grande apoio sem o qual o trabalho seria impossível.

Ao meu orientador pelo voto de confiança e ajuda inestimável.

À instituição pela oportunidade.

À Fundação IMEPEN, seus funcionários e pacientes.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais e os relacionados à Doença Renal Crônica contribuem para a alta taxa de mortalidade cardiovascular na população em diálise. A coexistência nesta população de desnutrição, inflamação, aterosclerose, anemia e calcificação vascular têm enorme impacto na sobrevida dos pacientes. Como na população geral, as estatinas reduzem a mortalidade geral e cardiovascular na população em diálise através da redução lipídica e seus efeitos pleiotrópicos, destacadamente a capacidade de reduzir a resposta inflamatória crônica destes pacientes, evidenciada pela redução dos níveis de Proteína C-Reativa ultra-sensível (PCR-us). O grupo de pacientes em hemodiálise com baixo LDL-colesterol (LDL-c), níveis elevados de PCR-us e anemia apresentam alto risco cardiovascular e ainda não existem evidências definitivas de benefício com uso de estatinas.

OBJETIVO: Avaliar a eficácia de uma baixa dose de sinvastatina que visa apenas efeitos pleiotrópicos em comparação com uma dose padrão na redução da resposta inflamatória evidenciada pelos níveis de PCR-us, parâmetros hematimétricos, resistência à eritropoetina (IR-EPO), índice de massa corpóreo (IMC) e escore de inflamação-desnutrição (MIS).

MÉTODO: Quarenta e dois pacientes estáveis em hemodiálise há mais de seis meses, maiores de 18 anos e sem evidência de processos inflamatórios foram divididos segundo os níveis de LDL-c. Os pacientes com LDL-c<100mg/dl receberam apenas 20mg de sinvastatina após hemodiálise (HD) (grupo-1), enquanto os pacientes com LDL-c>100mg/dl (grupo-2) receberam 20mg/dia durante oito semanas. Antes e após o tratamento foram medidos os níveis de PCR-us, hemoglobina (Hb), hematócrito (Hct) e calculado o IR-EPO, IMC e MIS. Os dados foram analisados com o programa estatístico SPSS. Foi considerado significativo $p<0.05$.

RESULTADOS: Houve redução significativa dos níveis de LDL-c e PCR-us em ambos os grupos, sendo a redução do LDL-c significativamente maior no grupo-2 ($16,26\pm 17,51\%$ vs $37,73\pm 11,73\%$, $p<0,0001$) enquanto a redução da PCR-us foi equivalente em ambos os grupos ($35,97\pm 49,23\%$ vs $38,32\pm 32,69\%$, $p=0,86$). Houve também queda da IR-EPO e melhora dos parâmetros hematimétricos. Não houve mudança no IMC ou MIS.

CONCLUSÃO: A baixa dose de sinvastatina mostrou-se tão eficaz quando a dose usual em reduzir os níveis de PCR-us, a IR-EPO e melhorar os parâmetros hematimétricos, apontando para uma importante redução do risco cardiovascular nestes pacientes.

Descritores: Hemodiálise, PCR-us, Estatinas.

ABSTRACT

BACKGROUND: The traditional cardiovascular risk factors and the Chronic Kidney Disease (CKD) related risk factors contribute to the extremely high rate of cardiovascular mortality in dialysis population. The coexistence of malnutrition, inflammation, accelerated atherosclerosis, vascular calcification and anemia has an enormous impact in the life span of these patients. As in the general population, statins reduce cardiovascular mortality in dialysis population through lipid lowering and its pleiotropic effects, mainly by the chronic inflammatory process reduction capacity, shown up by the high-sensitive C-reactive protein levels (CRP-hs) reduction. The group of dialysis patients with low LDL-cholesterol (LDL-c), elevated CRP-hs levels and anemia present the highest cardiovascular risk and there are no definite evidences of benefit with statins use.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of a low dose of simvastatin that aims only pleiotropic effects in comparison with a standard dose in CRP-hs levels reduction, hematimetric parameters, erythropoietin resistance (EPO-RI), body mass index (BMI) and inflammation score (MIS).

METHODS: Forty-two stable dialysis patients with more than six months on maintenance dialysis program, with more than 18 years old and without inflammation evidence were divided based on LDL-c basal levels. The patients with LDL-c <100mg/dl received only 20mg of simvastatin after hemodialysis session (HD) (group-1), while the patients with LDL-c >100mg/dl (group-2) received 20mg/day during eight weeks follow-up phase. Before and after the statin use, the CRP-hs levels and hematimetric parameters was measured and calculated the EPO-RI, BMI and MIS. The data were analyzed with the SPSS statistic program, through. Was considered significant $p < 0.05$.

RESULTS: We found a significant reduction of LDL-c and CRP-hs levels in both groups, but the LDL-c levels reduction was significantly bigger in group-2 ($16,26 \pm 17,51\%$ vs $37,73 \pm 11,73\%$, $p < 0,0001$) while the PCR-hs levels reduction was equivalent in both groups ($35,97 \pm 49,23\%$ vs $38,32 \pm 32,69\%$, $p = 0,86$). Lowering of EPO-RI and improvement of hematimetric parameters were also observed. There were no changes in BMI or MIS.

CONCLUSION: The pleiotropic dose showed itself as efficient as the usual dose in CRP-hs levels, EPO-RI reduction and improvement of hematimetric parameters, showing an important cardiovascular risk reduction in these patients.

Keywords: Hemodialysis, CRP-hs, Statins.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Comparação entre a mortalidade cardiovascular, segundo faixas etárias e sexo, entre a população geral e em diálise.7
- Figura 2:** Interação entre Fatores de Risco Cardiovascular Tradicionais e Relacionados à Doença Renal Crônica.9
- Figura 3:** Inter-relação entre a progressão da doença cardiovascular e renal crônica e seu impacto na sobrevida na terapia renal substitutiva.11
- Figura 4:** Estrutura cristalizada do complexo PCR ligada a fosfocolina.20
- Figura 5.** Potenciais efeitos ateroscleróticos da PCR nos componentes celulares dos vasos.26
- Figura 6:** Ciclo Vicioso: Papel central da PCR na manutenção do processo microinflamatório aterosclerótico.27
- Figura 7:** A inibição da 3-hydroxi-3-methylglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase pelas estatinas bloqueia a síntese do colesterol, assim como prejudica a isoprenilação de proteínas .sinalizadoras, desencadeando. Uma grande variedade de efeitos secundários.33
- Figura 8:** Via de sinalização proposta para explicar a redução da produção de PCR pelos hepatócitos. As estatinas reduzem a fosforilação induzida pela IL-6 do fator de transcrição STAT3. Isto resulta da redução da ligação do geranylgeranylpirofosfato ao Rac-1.39
- Figura 9:** Comparação entre o antes e o depois do tratamento nos dois grupos.58
- Figura 10:** Comparação da redução do LDL-c entre os grupos.59
- Figura 11:** Comaparação da redução da PCR-us entre os grupos.59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Causas potenciais de inflamação nos pacientes com doença renal Crônica.	31
Tabela 2: Principais efeitos pleiotrópicos das estatinas.	36
Tabela 3: Dados demográficos e laboratoriais basais.	54
Tabela 4: Comparação entre os grupos.	55
Tabela 5: Resultados com a dose de 20mg/pós-HD (GRUPO-1).	56
Tabela 6: Resultados com dose de 20mg/dia (GRUPO-2).	57
Tabela 7: Distribuição dos pacientes, antes e após o tratamento, segundo níveis Séricos de PCR-us (Estratificação de risco cardiovascular – American Heart Association).	60
Tabela 8: Efeito da sinvastatina sobre pacientes com PCR-us menor ou maior que 5,1 mg/L.	60
Tabela 9: Cinética do ferro.	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMA	- <i>Assymetrical Dimetyl-Arginine</i>
ALB	- Albumina sérica
AVE	- Acidente vascular encefálico
AT-1	- Receptor tipo 1 da angiotensina II
AURORA	- <i>A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular hemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events.</i>
C/EBP	- <i>CCAAT/Enhancer Binding Protein</i>
C1q	- Componente 1 do sistema do complemento
CD4 e 8	- <i>Cluster of Differentiation 4 , 8 (linfócitos)</i>
CML	- Célula muscular lisa
DAC	- Doença arterial coronária
DAF	- <i>Decay-acelerating factor</i>
DCV	- Doença Cardiovascular
DM	- Diabetes Mellitus
DOPP I	- <i>Dialysis outcomes and Praticice Patterns Study I</i>
DRC	- Doença Renal Crônica
eNOS	- Óxido nítrico sintetase endotelial
ET-1	- Endotelina 1
Fcγ-R I e III	- Receptor I e III para porção Fc das imunoglobulinas
FPP	- Farnesil pirofosfato
GGPP	- Geranilgeranil pirofosfato
GTPase	- <i>Guanosine triphosphatase</i>
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	- Hemoglobina
HDL-c	- <i>High-Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HMG-CoA	- 3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HTc	- Hematócrito
HVE	- Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
ICAM-1	- <i>Intercellular adhesion molecule 1</i>
IL-1β, 6, 8, 18	- Interleucinas 1β, 6, 8, 18
IMC	- Índice de massa corpórea
iNOS	- Óxido nítrico sintetase induzível
IR-EPO	- Índice de resistência à eritropoetina
JAK	- <i>Janus Kinase</i>
JUPITER	- <i>Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin.</i>
LDL	- <i>Low-density Lipoprotein</i>
LDL-c	- <i>Low-density Lipoprotein cholesterol</i>
LFA-1	- <i>Leukocyte-function-associated antigen-1</i>
K/DOQI	- <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
Kt/V	- Medida de eficiência da hemodiálise
MIA syndrome	- <i>Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis Syndrome</i>
MIS	- <i>Malnutriton Inflammation score</i>
mPCR	- Proteína C-Reativa Monomérica
MAP-K	- <i>Mitogen-activated protein kinase</i>

MMP-1	- <i>matrix metalloproteinase 1</i>
MCP-1	- <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
NCEP- ATP III	- <i>National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III</i>
NF-$\kappa\beta$	- <i>Nuclear factor $\kappa\beta$</i>
NO	- <i>Óxido Nítrico</i>
PCR	- <i>Proteína C-reativa</i>
PCR-us	- <i>Proteína C-Reactiva Ultra Sensível</i>
PAI-1	- <i>Plasminogen activator inhibitor 1</i>
PI 3-Kinase	- <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
Ras	- <i>Guanosine triphosphatase Ras</i>
Rac	- <i>Guanosine triphosphatase Rac</i>
Rho	- <i>Guanosine triphosphatase Rho</i>
ROS	- <i>Reactive oxygen species</i>
STAT-3	- <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
SHARP	- <i>Study of Heart and Renal Protection</i>
TRS	- <i>Terapia renal substitutiva</i>
TNF-α	- <i>Tumor Necrosis Factor - α</i>
UK-HARP I e II	- <i>United Kingdom- Heart and Renal Protection I e II</i>
USRDS	- <i>United States Renal Data System</i>
VCAM-1	- <i>Vascular Intercellular Adhesion Molecule-1</i>

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	I
RESUMO.....	II
ABSTRACT.....	III
LISTA DE FIGURAS.....	IV
LISTA DE TABELAS.....	V
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	VI
SUMÁRIO.....	VIII
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1. Doença Cardiovascular na Doença Renal Crônica.....	6
2.1.1. Fatores de Risco Cardiovascular na Doença Renal Crônica e o Surgimento da Epidemiologia Reversa.....	8
2.1.2. Perfil Lipídico na Doença Renal Crônica, Proteína C-Reativa e Metas de Tratamento.....	14
2.2. Proteína C-Reativa.....	17
2.2.1. Regulação da Produção da Proteína C-Reativa.....	19
2.2.2. Estrutura protéica.....	20
2.2.3. Nível Sérico e Ações da Proteína C-Reativa.....	21
2.2.4. Elevação Menor de PCR (Microinflamação).....	22
2.2.5. Efeitos Vasculares Diretos da PCR.....	24
2.2.6. PCR e Aterogênese: de Marcador a Efetor.....	25
2.3 Inflamação na Doença Renal Crônica.....	26
2.3.1 Causas de Inflamação Relacionadas à Uremia.....	28
2.3.2 Causas de Inflamação Relacionadas à Diálise.....	29
2.4. Estatinas.....	31
2.4.1. Mecanismo de Ação das Estatinas.....	32
2.4.2. Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas.....	35
2.4.3. Efeito das Estatinas sobre a Proteína-C reativa.....	37
2.4.4. Uso de Estatinas na DRC.....	38
3. OBJETIVOS.....	46
3.1 Objetivo primário.....	46
3.2. Objetivo secundário.....	46
4. MATERIAIS & MÉTODOS.....	47
4.1. Pacientes.....	47
4.2. Adequação da diálise.....	48
4.3. Manejo da anemia.....	48
4.4. Dados laboratoriais.....	48
4.5. Resistência à EPO.....	49
4.5. Escore de Desnutrição-Inflamação (MIS).....	50
4.6. Método.....	50
4.7. Análise estatística.....	51
5. RESULTADOS.....	53
6. DISCUSSÃO.....	63
7. CONCLUSÃO.....	71
8. REFERÊNCIAS.....	72
9. ANEXOS.....	80

1. INTRODUÇÃO.

As doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade na população de pacientes com doença renal crônica, seja na pré-diálise, seja após o início da terapia renal substitutiva (TRS) (PARFREY e FOLEY, 1999; KUNDAHAL e LOK, 2005). Como na população geral, esta população também sofre a influência dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, porém, com o declínio da função renal, passam a sofrer também a influência de novos fatores de risco relacionados à doença renal crônica (SHLIPAK *et al.*, 2005).

Os fatores de risco tradicionais (idade, sexo masculino, predisposição genética, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabagismo e sedentarismo) exercem influência evidente durante o período da pré-diálise, sendo responsáveis pela progressão tanto da doença cardiovascular como da renal. Do mesmo modo, contribuem para a excessiva mortalidade presente nesta população, o que faz com que apenas uma pequena parte dos pacientes com doença renal crônica chegue a TRS (SHLIPAK *et al.*, 2005). No entanto, após o início da TRS, o impacto destes fatores de risco é acrescido pelo impacto dos relacionados à doença renal crônica e à diálise, como a desnutrição, o

hipercatabolismo, a inflamação crônica e as alterações do metabolismo mineral e ósseo. Como consequência, na população em TRS, fatores de risco tradicionais como obesidade, hipercolesterolemia e hipertensão arterial sistêmica podem se mostrar até certo ponto protetores, evidenciando a existência de um paradoxo epidemiológico ou de uma epidemiologia reversa quando comparada à população geral (KALANTAR-ZADEH *et al.*, 2003).

Há muitas hipóteses para a existência dessa epidemiologia reversa, sendo a principal a presença da Síndrome Desnutrição-Inflamação-Aterosclerose (*Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis Syndrome - MIA Syndrome*). Nesta síndrome a presença de inflamação crônica leva a um catabolismo intenso, disfunção endotelial com aterosclerose acelerada e mortalidade cardiovascular precoce (PECOITS-FILHO *et al.*, 2002). Assim, a hipertensão arterial sistêmica, o sobrepeso e a hipercolesterolemia seriam marcadores de um melhor estado nutricional, de um menor grau de inflamação sistêmica e doença cardiovascular menos severa.

Sabidamente a inflamação exerce um papel central na aterosclerose, sendo o evento inicial da mesma a disfunção endotelial por ela induzida. Esta disfunção endotelial se manifesta, primariamente, por uma falência na capacidade de vasodilatação secundária à diminuição da produção de óxido nítrico e prostaciclina e aumento na produção de endotelina-I e angiotensina-II. Ocorre, então, a expressão de moléculas de adesão (selectinas, integrinas, ICAM-1, VCAM-1) e aumento da permeabilidade endotelial. Tudo isso acaba por favorecer o surgimento e a rápida progressão da aterosclerose (HANSSON, 2005; STOLL e BENDSZUS, 2006).

Diante disto, novos fatores de risco cardiovascular têm sido descritos pela capacidade de induzir disfunção endotelial, ou melhor, induzir ativação endotelial. Dentre os novos fatores de risco, destaca-se a Proteína C-Reativa (PCR), que mesmo em níveis discretamente elevados, caracterizaria um processo de micro-inflamação ou inflamação crônica subclínica. Assim, recentemente, numerosos autores estabeleceram de forma indiscutível que a PCR correlaciona-se com o risco futuro de doença cardiovascular em indivíduos aparentemente saudáveis, independentemente de outros fatores de risco (RIDKER *et al.*, 2002; PEARSON *et al.*, 2003; DANESH *et al.*, 2004; TRIPEPI *et al.*, 2005).

Da mesma forma que na população geral, na população de pacientes renais crônicos em diálise a PCR correlaciona-se com a mortalidade cardiovascular, com a mortalidade geral, com a resistência à eritropoetina e anemia, e com os baixos níveis de albumina sérica (GUNELL *et al.*, 1999; YEUN *et al.*, 2000). Além disso, uma crescente quantidade de evidências sugere um papel patogênico para a PCR, ao invés do papel de um simples marcador de estado inflamatório e de risco cardiovascular. Isso ocorre porque a PCR além de ter sua síntese estimulada por citocinas inflamatórias (papel de marcador), ela amplifica o processo inflamatório ativamente (papel de mediador), atuando sobre o sistema monocítico-fagocitário, células endoteliais e musculares lisas, estimulando a secreção de outras moléculas pró-inflamatórias e diminuindo a produção de óxido nítrico e prostaciclina pelas células endoteliais (PASCERI *et al.*, 2000; LI e FANG, 2004; JIALAL *et al.*, 2004; SEPULVEDA e METHA, 2005; VENUGOPAL *et al.*, 2005).

De forma contrária à PCR, as estatinas têm um papel bem determinado na diminuição do risco cardiovascular na população geral, em populações de alto risco como nos diabéticos e, mais recentemente, nos portadores de doença renal

crônica. Além dos seus efeitos sobre os lipídios séricos, as estatinas apresentam efeitos independentes da redução lipídica. São os chamados efeitos pleiotrópicos. Deste modo, as estatinas também possuem, entre outros, efeito antiinflamatório, anti-trombótico e imunomodulador. Assim, os efeitos pleiotrópicos das estatinas podem ser responsáveis por parte da diminuição do risco cardiovascular, ao mesmo tempo em que apontam para novas indicações de uso (LECHLEITNER, 2002; MASON, 2005; EPSTEIN e CAMPESE, 2005; LIAO e LAUFS, 2005).

Até o momento, a indicação para uso de estatinas se baseia nos níveis séricos de lipídios, principalmente o LDL-colesterol (LDL-c). As diretrizes do *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATPIII) dos Estados Unidos recomendam o uso de estatinas para reduzir o LDL-c abaixo de 100mg/dl nos pacientes com doença coronariana estabelecida ou com alto risco de eventos coronarianos (GRUNDY *et al.*, 2004). O NCEP define “alto risco” como uma chance maior que 20% de apresentar um evento coronariano em 10 anos, baseando-se nos fatores de risco tradicionais (escore de Framingham). Por outro lado, os pacientes em diálise apresentam risco de 7% ao ano para evento coronariano, o que já coloca esta população de pacientes na categoria de maior risco (LEVIN *et al.*, 2001).

Mais recentemente, tem sido sugerida a existência de um benefício adicional na redução do LDL-c para níveis entre 50 e 70mg/dl e que, talvez, estes fossem os verdadeiros níveis fisiológicos (O'KEEFE JUNIOR *et al.*, 2004). Além disso, foi observada uma potencialização do efeito benéfico quando se reduz simultaneamente o LDL-c e a PCR (WATERS *et al.*, 2004; RIDKER *et al.*, 2005a,b).

Como já comentado, diferentemente da população geral, o papel da hipercolesterolemia como fator de risco cardiovascular na população em diálise não está bem estabelecido (LIU *et al.*, 2004). Diversos estudos têm mostrado que o

colesterol baixo e não o colesterol elevado está associado a um maior risco de morte nesta população. Na população em diálise, os baixos níveis de colesterol se correlacionam com uma albumina sérica baixa, com um baixo índice de massa corpórea (IMC) e com altos níveis séricos de PCR e IL-6. Isto refletiria o efeito da desnutrição e da inflamação crônicas. Deste modo, nos pacientes em diálise, o nível sérico de colesterol, isoladamente, é inadequado para decidir quando iniciar o tratamento com estatinas.

Focando nos efeitos pleiotrópicos das estatinas, questionamos se pequenas doses de sinvastatina tomadas após a diálise, apresentam efeito sobre os níveis séricos de PCR ultra-sensível (PRC-us), índice de resistência à eritropoetina, parâmetros hematimétricos e nutricionais, evidenciando uma diminuição no processo inflamatório sistêmico, uma melhora nutricional e uma diminuição do risco cardiovascular.

2. REVISÃO DA LITERATURA.

2.1. A DOENÇA CARDIOVASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA.

As doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes renais crônicos em diálise apesar da grande melhora técnica do tratamento dialítico que ocorreu nos últimos 30 anos. Responde por cerca de 50% dos óbitos nesta população, o que representa aproximadamente 15 vezes a taxa encontrada na população geral (SARNAK, 2003). Da mesma forma, a prevalência de doença cardiovascular (DCV) nesta população é 10 a 20 vezes maior que na população geral quando pareado para sexo, idade, raça e presença de diabetes, sendo mais discrepante entre os mais jovens (LEVIN *et al.*, 2001). Como consequência, esta população apresenta uma taxa de mortalidade extremamente elevada de 10 a 20% ao ano. Esta disparidade não pode ser explicada baseada apenas nos fatores de risco cardiovascular tradicionais, o que leva a crer que outros fatores específicos da doença renal crônica exercem forte influência. (Figura 1)

Nesta população, tanto as alterações na geometria cardíaca (cardiomiopatia) como as alterações micro e macrovasculares (microangiopatia e

aterosclerose) são altamente freqüentes. A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a alteração mais prevalente e quase que universal, estando presente de 75% a 100% dos pacientes em diálise. A doença cardiovascular tem início precoce nesta população e se desenvolve em paralelo com a progressão da doença renal. Como resultado, no início da diálise, cerca de um terço dos pacientes apresentam sintomas de insuficiência cardíaca, um quarto apresentam doença arterial coronária clinicamente manifesta e 10% dos pacientes já apresentam história de infarto do miocárdio prévio. Da mesma forma, a doença vascular periférica e cérebro-vascular são também altamente prevalentes (PARFREY e FOLEY, 1999; LEVIN *et al.*, 2001; KUNDAHAL e LOK, 2005; SARNAK, 2003).

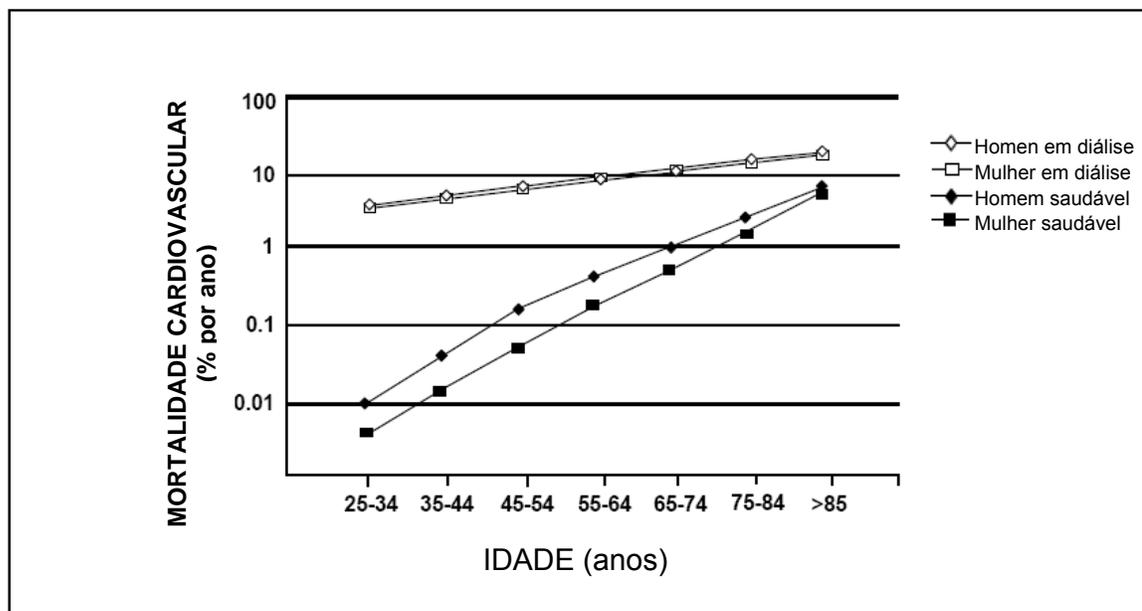


Figura 1: Comparação entre a mortalidade cardiovascular, segundo faixas etárias e sexo, entre a população geral e em diálise (COLLINS - US Renal Data System, 2006).

2.1.1. Fatores de Risco Cardiovascular na Doença Renal Crônica e o Surgimento da Epidemiologia Reversa.

Os pacientes portadores de doença renal crônica sofrem a influência dos fatores de risco cardiovascular tradicionais durante toda a história natural de sua doença. A consequência disso é que, além destes fatores de risco influenciarem o surgimento da doença cardiovascular propriamente dita, também acelera a progressão da doença renal crônica.

Por outro lado, a doença renal crônica traz consigo fatores de risco extremamente importantes para doença cardiovascular, podendo mesmo ser, como um todo, considerada um novo e importante fator de risco cardiovascular. A explicação para este fato é que, com o progredir da doença renal, surgem novos fatores de risco relacionados à própria DRC. Estes novos fatores de risco, ditos não-tradicionais, se somam aos fatores de risco tradicionais já existentes. Como resultado, ocorre um sinergismo entre estes fatores de risco, predispondo à aterosclerose acelerada e causando mortalidade precoce.

Entre estes novos fatores de risco cardiovascular, destacam-se: o próprio ambiente urêmico, a anemia, a hipervolemia crônica, o balanço positivo de cálcio e fósforo, a microalbuminúria, o aumento do estresse oxidativo, o processo inflamatório crônico, a hiperhomocisteinemia, o acúmulo de ADMA (*Assymmetrical Dimethyl-Arginine*), a diminuição dos níveis séricos de Fetuína-A e Adiponectina e, na fase dialítica, a bioincompatibilidade do capilar, do circuito extracorpóreo e do banho de diálise, o estresse hemodinâmico da fístula arteriovenosa e do procedimento dialítico *per se* (ITO *et al.*, 1999; ANAVEKAR e PFEFFER, 2004; FORT, 2005). (Figura 2)

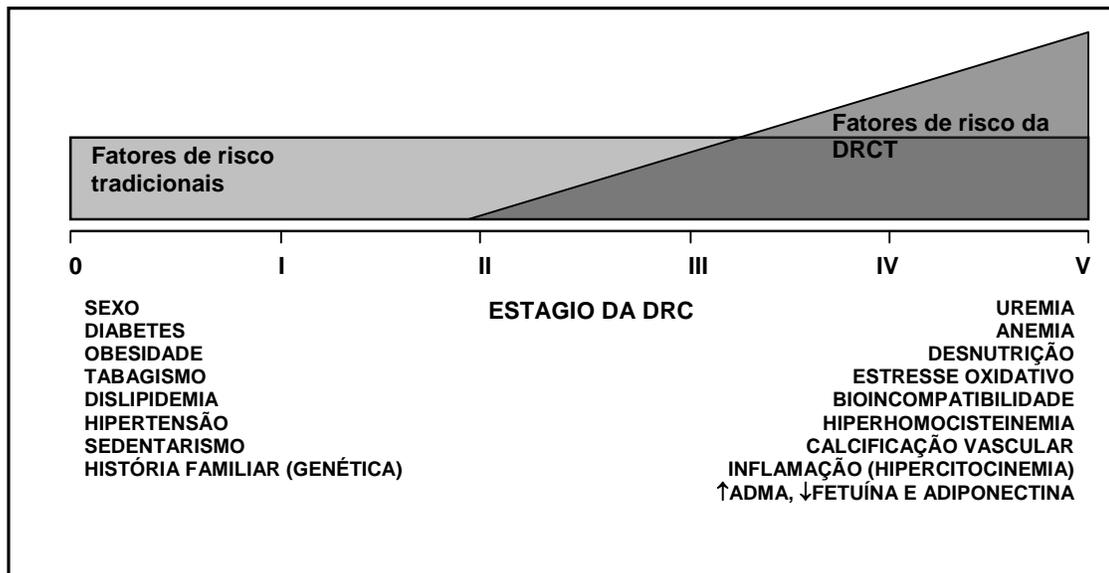


Figura 2: Interação entre Fatores de Risco Cardiovascular Tradicionais e Relacionados à Doença Renal Crônica (SUASSUNA e BASTOS, 2007).

Considerando as duas principais causas de DRC, isto é, a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus, observamos que nestas populações a doença renal surge em paralelo à doença cardiovascular com o passar dos anos. Assim, estes pacientes passam da população geral para a população de renais crônicos já com doença cardiovascular (DCV) avançada, resultando em uma pequena sobrevida na diálise.

Na história natural da maioria dos pacientes destas duas populações há uma progressão mais rápida da doença cardiovascular, resultando em óbito antes da necessidade de terapia renal substitutiva. Apenas alguns poucos “sobreviventes” alcançarão a diálise. Contudo, estes “sobreviventes”, que já apresentam doença cardiovascular instalada, sofrerão agora uma progressão acelerada da mesma, pelo fato da doença renal representar um risco cardiovascular adicional, evoluindo para o óbito precoce.

São características clínicas comuns a estes pacientes a idade avançada, a presença de múltiplas comorbidades e o fato de terem tido sua mortalidade cardiovascular retardada pelo uso de medicamentos cardioprotetores, havendo tempo para alcançar nível dialítico.

Existe, no entanto, uma população de pacientes com sobrevida longa na diálise. Esta população é caracterizada por ter tido uma doença renal primária, ter uma menor faixa etária e ter pouca ou nenhuma comorbidade. Porém, é nesta subpopulação de pacientes que observamos as maiores discrepâncias de sobrevida quando a comparamos com a de uma população sem doença renal e com características demográficas semelhantes (SUASSUNA E BASTOS, 2007). (Figura 3)

Neste contexto, surge um padrão epidemiológico distinto do observado na população geral, onde os pacientes com maior sobrevida são os que ainda apresentam os fatores de risco cardiovascular tradicionais como sobrepeso, hipercolesterolemia e hipertensão arterial sistêmica. A esta distorção do quadro epidemiológico clássico, onde fatores de risco cardiovascular tradicionais assumem um aparente efeito protetor, é que chamamos de “Epidemiologia Reversa”. Deste modo, observamos uma menor mortalidade na diálise entre os pacientes que apresentam hipertensão arterial sistêmica, obesidade e hipercolesterolemia em oposição a pacientes com baixo peso, que apresentam níveis pressóricos e colesterol sérico baixos, compondo uma curva de correlação com a mortalidade em forma de “U” ou “J” (KALANTAR-ZADEH, 2003).

Outra explicação para a presença de uma epidemiologia reversa na diálise é o surgimento da síndrome Desnutrição-Inflamação-Aterosclerose (*MIA syndrome – Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis*). Esta síndrome representa

um ciclo vicioso onde a inflamação crônica gera desnutrição, e esta, por sua vez, mais inflamação, levando a um estado de catabolismo e aterosclerose acelerados com alta mortalidade. Nesta síndrome a inflamação exerce um papel central como causa e consequência em uma fisiopatologia ainda não totalmente esclarecida. No entanto, novas evidências apontam para a disfunção endotelial como elo entre a inflamação e a aterosclerose acelerada (PECOITS-FILHO, 2002; DANESH *et al.*, 2004).

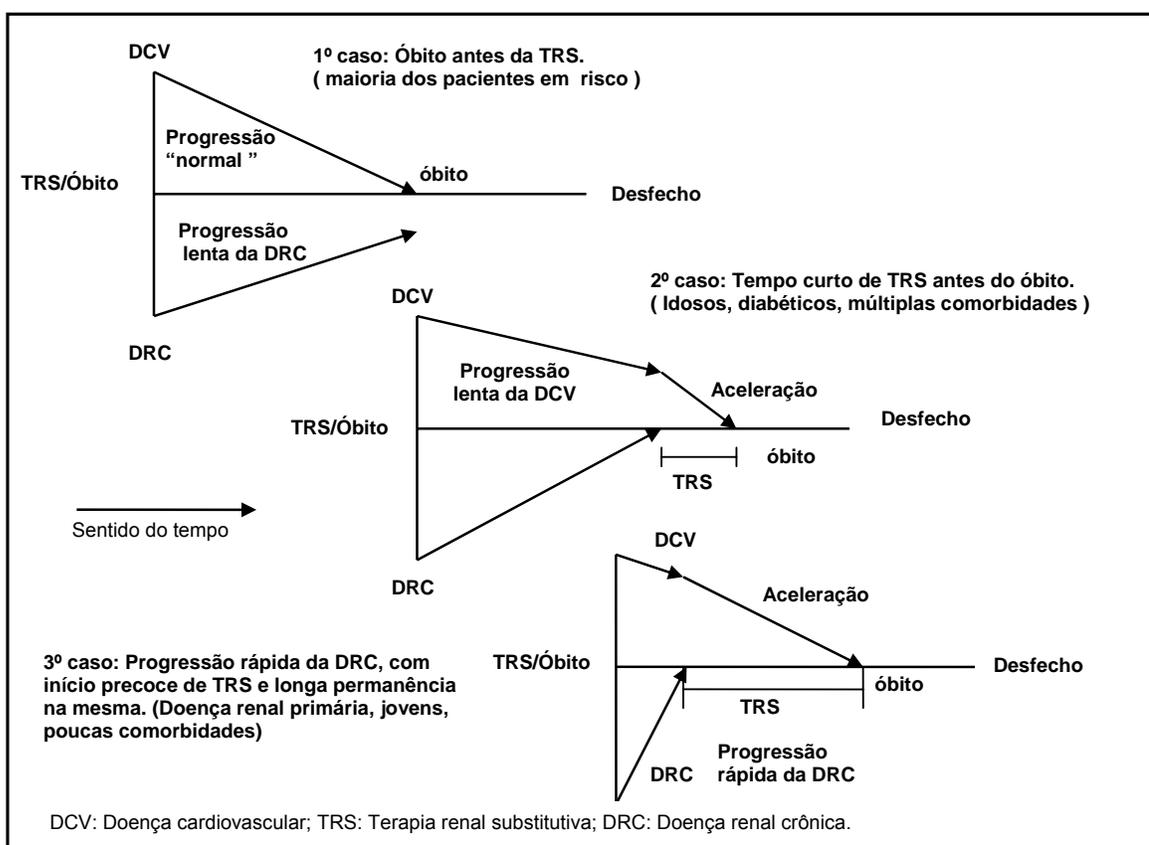


Figura 3: Inter-relação entre a progressão da doença cardiovascular e renal crônica e seu impacto na sobrevida na terapia renal substitutiva (SUASSUNA E BASTOS, 2007).

Além da aterosclerose acelerada reconhecida desde a década de 70, atualmente tem-se dado bastante ênfase ao desenvolvimento de calcificações

vasculares que ocorrem nestes pacientes, que, da mesma forma, é precoce e severa, e à sua correlação com uma maior mortalidade cardiovascular. Na diálise são muitos os fatores que predispõem à calcificação vascular. Entre outros, destacam-se o balanço positivo de cálcio e fósforo, o uso de calcitriol, o ambiente urêmico, diminuição dos níveis de inibidores da calcificação e a própria aterosclerose (KETTELER *et al.*, 2005; DERICI e NAHAS, 2006).

Conseqüentemente, todos os fatores que predispõem à aterosclerose, também favorecem à calcificação vascular. Recentes evidências sugerem que a inflamação tem forte impacto sobre a calcificação vascular não só por induzir aterosclerose, mas também por reduzir os níveis séricos de Fetuina-A que é um potente inibidor da calcificação vascular (WANG *et al.*, 2001 e 2005; TSIRPANLIS, 2007). Como resultado, os pacientes em diálise apresentam 2 a 5 vezes mais calcificações vasculares que a população geral quando pareado para sexo e idade (KETTELER *et al.*, 2005; DERICI e NAHAS, 2006).

A calcificação vascular nos pacientes em diálise ocorre não só na íntima vascular pela deposição de cálcio nas placas ateromatosas, mas também na camada média das artérias. Ao contrário da calcificação da íntima, a calcificação da camada média não se correlaciona com a dislipidemia e ocorre de forma ativa em um verdadeiro processo de “ossificação” (MOE *et al.*, 2005).

A calcificação vascular causa o enrijecimento dos vasos, com conseqüente diminuição da sua complacência e aumento da pressão de pulso e da velocidade da onda de pulso. A pressão de pulso aumentada, por sua vez, se correlaciona com hipertrofia miocárdica, hipertensão sistólica, acidente vascular encefálico e maior mortalidade. Além disso, o enrijecimento da aorta, secundário a calcificação da média, predispõe a diminuição da sensibilidade do barorreflexo e

disautonomia, com conseqüente aumento na incidência de arritmias cardíacas e morte súbita (SIGRIST, 2006).

Cabe aqui ressaltar também que a hipertrofia miocárdica encontrada nestes pacientes ocorre freqüentemente de forma desorganizada e está relacionada a uma alta prevalência de cardiomiopatia. A hipertrofia desorganizada acaba por causar uma “microangiopatia miocárdica”, resultando em espessamento da parede arteriolar, rarefação capilar e fibrose intersticial do miocárdio (PARFREY e FOLEY, 1999). A expressão clínica desta microangiopatia pode ser evidenciada pela menor tolerância a isquemia e maior extensão da área de infarto demonstrada em trabalhos experimentais cujas hipóteses partiram da observação clínica (TORNING, 1996; DIKOW, 2004).

Um outro fator complicador na inter-relação entre doença renal crônica e doença cardiovascular é a existência da Síndrome da Anemia Cardiorenal. Descrita por SILVERBERG *et al.*, (2003), surgiu da observação de que, sem importar a etiologia de base, tanto a doença renal crônica quanto a insuficiência cardíaca congestiva avançadas, apresentavam anemia, e que esta apresentava forte impacto negativo sobre a sobrevida destes pacientes.

A partir desta observação, novos estudos demonstraram que a correção da anemia com uso de eritropoetina e, se necessário, de ferro endovenoso, resultava em grande melhora funcional e impacto positivo na evolução de ambas as patologias. Dentro da fisiopatologia proposta para explicar a Síndrome da Anemia Cardiorenal destaca-se, novamente, a inflamação como um fator importante. O processo inflamatório é capaz de prejudicar, através das citocinas, tanto a eritropoese, como a absorção intestinal de ferro e sua mobilização a partir dos estoques no organismo (SILVERBERG, 2006).

Concluindo, a população em diálise esta predisposta à aterosclerose acelerada, à calcificação vascular, à microangiopatia miocárdica e cardiomiopatia, à Síndrome Desnutrição-Inflamação-Aterosclerose e á Síndrome da Anemia Cardiorenal. Em comum, podemos destacar o fato de todas estas entidades terem mecanismos fisiopatológicos complexos com a imbricação de múltiplos fatores, porém, sempre com a participação de inflamação, e resultando em um grande impacto na sobrevida destes pacientes. Como conseqüência, observamos a excessiva mortalidade cardiovascular nesta população sem, até o momento, dispormos de um tratamento efetivo.

2.1.2. Perfil Lipídico na Doença Renal Crônica, Proteína C-Reativa e Metas de Tratamento.

Os pacientes em diálise apresentam um perfil lipídico distinto ao da população geral. Este perfil é caracterizado por níveis normais ou até mesmo baixos de colesterol total e LDL-c, níveis bastante baixos de HDL-c e níveis elevados de triglicerídeos e do colesterol não-HDL. Também é característico o aumento do VLDL-c, a presença de restos da degradação do LDL-c, com presença de IDL-c e partículas densas de LDL-c que são consideradas altamente aterogênicas. Isso ocorre provavelmente devido a diminuição da atividade das lípases hepática e periférica. Quanto ao perfil de apoproteínas (Apo), ocorre elevação da ApoB (aterogênica), ApoE e ApoC-III (inibidora de lípase) e diminuição da ApoA-I (principal apoproteína do HDL-c) o que implica em maior aterogenicidade (SHURRAW e TONELLI, 2006).

Diversos estudos observacionais com pacientes em diálise têm mostrado uma falta de correlação ou mesmo uma correlação negativa entre níveis de colesterol e a mortalidade (LOWRIE e LEW, 1990; CORESH *et al.*, 1998). Na verdade, estes estudos demonstram uma mortalidade elevada nos pacientes com níveis muito baixos de colesterol (colesterol total menor que 155mg/dl). Provavelmente nestes pacientes a combinação de comorbidades, desnutrição e inflamação sistêmica pode levar a uma resposta de fase aguda sustentada que resultaria na diminuição da produção hepática de lipoproteínas (BOLOGA *et al.*, 1998).

LIU *et al.*, (2004), em um trabalho recente, confirmaram estes dados mostrando que desnutrição e inflamação sistêmica, evidenciada por níveis elevados de PCR e IL-6, se associam com baixos níveis de colesterol e alta mortalidade. O mesmo autor também demonstrou que, em um pequeno grupo de pacientes sem evidência de desnutrição ou inflamação, os níveis de colesterol se correlacionaram positivamente com mortalidade. Este e outros estudos demonstram na verdade que a hipercolesterolemia é um fator de risco para a população em diálise, mas que esta associação pode ser mascarada pela existência de desnutrição e inflamação concomitantes (LIU *et al.*, 2004)

A terceira diretriz americana para controle do colesterol (*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III Guidelines - NCEP-ATP III*) considera na população geral e, baseado nos fatores de risco tradicionais (escore de Framingham), pacientes de alto risco para doença coronária, aqueles com chance de evento coronariano maior que 20% em 10 anos (GRUNDY *et al.*, 2004). Para estes pacientes é recomendado a manutenção de níveis de LDL-c abaixo de 100mg/dl. Muitos autores também recomendam uso de estatinas para pacientes

com doença arterial coronária conhecida, independente dos níveis séricos de colesterol.

Além disso, novos estudos sugerem haver um benefício adicional na redução do LDL-c para níveis em torno de 70 a 50mg/dl naqueles pacientes com risco extremamente elevado, sugerindo que, talvez estes fossem os verdadeiros níveis fisiológicos (NISSEN *et al.*, 2004; O'KEEFE *et al.*, 2004; WATERS *et al.*, 2004; RIDKER *et al.*, 2005; LAROSA *et al.*, 2005).

Para pacientes portadores de doença renal crônica ainda não há evidências definitivas sobre o benefício do uso de estatinas na redução lipídica e nem quais as metas que devem ser atingidas. Baseando-se em dados observacionais, a diretriz americana para tratamento de dislipidemia em pacientes renais crônicos, orienta como meta de LDL-c níveis abaixo de 100mg/dl ou níveis de colesterol não-HDL abaixo de 130mg/dl (*KF-K/DOQI –Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease, 2003*).

Trabalhos mais recentes começaram a avaliar o benefício de atingir concomitantemente metas de LDL-c e PCR. Em um destes trabalhos demonstrou-se que, quando era atingida simultaneamente a meta de LDL-c menor que 70mg/dl e de PCR menor que 2mg/L, ocorria o menor risco para morte ou recorrência de evento coronariano. Por outro lado, quando só era atingida uma das metas, o risco era igualmente superior (RIDKER *et al.*, 2005a,b).

Ainda não se têm evidências na literatura que justifiquem a prescrição de estatinas baseada tão somente nos níveis de PCR, seja na população geral ou em subgrupos de pacientes como nos pacientes renais crônicos em diálise. Contudo, já está bem definido o papel aditivo dos níveis de PCR na estimativa do risco cardiovascular em ambas as populações (RIDKER *et al.*, 2001 e 2002). Além

disso, desde meados de 2003, encontra-se em andamento um grande ensaio clínico prospectivo e randomizado com o objetivo específico de determinar se há benefício no uso de estatinas (Rosuvastatina) em pacientes sem antecedentes cardiovasculares, com níveis baixos de LDL-c ($< 130\text{mg/dl}$) e níveis elevados de PCR ($> 2,0\text{mg/L}$) que poderá fornecer evidências sobre a existência ou não de benefício (RIDKER *et al.*, 2003).

Na população em diálise, a participação da síndrome MIA (*Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis*) pode aumentar o impacto dos níveis de PCR no risco cardiovascular e o racional de usar estatinas baseado nos níveis de PCR precisa urgentemente ser avaliado. Até o momento, sabe-se apenas que, na diálise, a presença da combinação de anemia refratária com hipoalbuminemia, LDL-c espontaneamente baixo e níveis elevados de PCR definem um subgrupo de pacientes que apresenta elevadíssima mortalidade cardiovascular e necessidade imediata de intervenção. Após a adequação da diálise, otimização de aspectos nutricionais, da reposição de eritropoetina e ferro e do controle de processos específicos, as estatinas surgem como uma opção promissora no intuito de amenizar o processo inflamatório e reduzir o risco cardiovascular (STENVINKEL, 2001).

2.2. Proteína C-Reativa.

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína plasmática filogeneticamente conservada, pertencente à família das pentraxinas e que participa da resposta inflamatória sistêmica. Foi descoberta ao acaso na década de 30 durante o curso de estudos envolvendo pacientes com infecção pelo *Streptococcus*

pneumoniae. O soro destes pacientes, obtidos durante a fase aguda da doença, continha uma proteína capaz de precipitar o polissacarídeo C derivado da parede celular do pneumococo. Subseqüentemente, foi demonstrado que esta reação não era única da infecção pneumocócica, podendo ser encontrada em uma grande variedade de infecções agudas. Contudo, só quarenta anos depois, seu ligante específico foi identificado como sendo a fosfocolina, uma parte do ácido tecóico da parede celular do pneumococo (BLACK *et al.*, 2004).

No ser humano, os níveis plasmáticos de PCR aumentam rapidamente de 100 a 300 vezes após um estímulo inflamatório agudo, devido ao aumento da síntese hepática. A indução da síntese hepática de PCR faz parte de uma reorganização da expressão gênica dos hepatócitos durante estados inflamatórios agudos – resposta de fase aguda – na qual a síntese de várias proteínas aumenta em detrimento de umas poucas, notadamente a albumina, transferrina e Fetúina A (α 2-glicoproteína).

Cerca de 40 proteínas são consideradas de fase aguda pelo incremento de 25% em seus níveis séricos durante uma inflamação. Este grupo inclui fatores da coagulação, fatores do complemento, proteínas transportadoras, entre outras. Esta é uma das primeiras evidências de que o organismo reage a processos inflamatórios e, presumivelmente, esta reação contribui para a capacidade de defesa e adaptação do mesmo (BLACK *et al.*, 2004).

Até há pouco tempo, os níveis séricos de PCR serviam apenas como marcador de atividade de certas doenças inflamatórias (infecciosas ou auto-imunes), porém, na última década, com o surgimento de técnicas mais sensíveis de detecção, tem sido evidenciado que pequenas elevações nos níveis séricos de PCR se correlaciona com um maior risco para doenças cardiovasculares e, recentemente,

tem lhe sido imputado um papel ativo como mediador inflamatório (LI e FANG, 2003; JIALAL *et al.*, 2004).

2.2.1. Regulação da Produção da Proteína C-Reativa.

O gene que codifica a PCR está localizado no braço curto do cromossomo 1. A produção de PCR ocorre principalmente no fígado pelos hepatócitos, porém outros sítios de produção foram recentemente identificados (produção extra-hepática), como nas células musculares lisas e macrófagos de placas ateroscleróticas, célula tubular renal, neurônios, linfócitos e macrófagos alveolares (SEPULVEDA e MEHTA, 2005). Contudo o nível sérico de PCR depende, sobretudo, da produção hepática.

A síntese da PCR é regulada no nível transcricional pela interleucina-6 (IL-6), com o efeito sinérgico da interleucina-1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Ambas a IL-6 e IL-1 β controlam a síntese de muitas proteínas de fase aguda através da ativação de fatores nucleares de transcrição (STAT3, C/EBP e NF- $\kappa\beta$). O único processo regulador de cada gene relacionado à fase aguda é a ligação específica, induzida pela interleucina, do fator de transcrição no seu respectivo *promoter*. Apesar do principal fator transcricional para a PCR pertencer à família C/EBP (C/EBP- β e δ), a ligação conjunta do NF- $\kappa\beta$ resulta em aumento da estabilidade de ligação e máxima indução do gene. O NF- $\kappa\beta$ é um fator transcricional sabidamente relacionado a diversas outras vias inflamatórias (BLACK *et al.*, 2004).

2.2.2. Estrutura Protéica

A PCR consiste de cinco protômeros idênticos de 23kDa ligados não-covalentemente e arranjados simetricamente ao redor de um poro central (Figura 04). O termo “pentraxinas” tem sido usado para descrever a família de proteínas com esta estrutura. Cada protômero tem uma face de reconhecimento com um sítio de ligação para a fosfocolina, consistindo de dois íons cálcio dispostos de forma adjacente a uma porção hidrofóbica. A face oposta do protômero é a face efetora, onde se liga o complemento C1q e os receptores Fc γ de imunoglobulinas (BLACK *et al.*, 2004). A perda da conformação pentamérica com o surgimento de formas monoméricas (mPCR) parece acentuar a capacidade pró-inflamatória da PCR sobre o endotélio (KHREISS *et al.*, 2004).

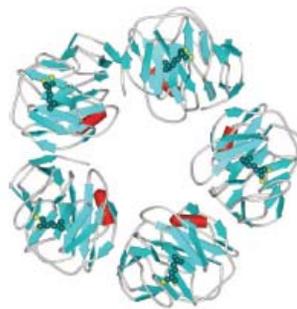


Figura 4: Estrutura cristalizada do complexo PCR ligada a fosfocolina (modificado de BLACK *et al.*, 2004)

2.2.3. Nível Sérico e Ações da Proteína C-Reativa.

O nível sérico da PCR considerado normal tem sido descrita como de 0,08 a 3,1mg/l, com a mediana de aproximadamente 1,5 a 2,2mg/l. Na presença de processo inflamatório agudo, estes níveis se elevam rapidamente em 6 a 8 horas, alcançando no pico, 48 horas após, níveis em torno de 300mg/l. Na maioria dos casos, níveis acima de 10,0mg/l já representam uma resposta de fase aguda a uma grande variedade de condições, incluindo: infecções, trauma, necrose, neoplasias e doenças inflamatórias. Contudo, formas crônicas ou incipientes destas doenças podem resultar em pequenas elevações dos níveis de PCR (SEPULVEDA e MEHTA, 2005).

A meia-vida plasmática da PCR é de aproximadamente 19 horas e parece ser igual para pessoas saudáveis ou doentes. Logo, o principal determinante dos níveis séricos de PCR é sua taxa de síntese. Assim, após a resolução do processo que desencadeou a resposta de fase aguda, os níveis de PCR caem rapidamente. Entretanto, na avaliação dos níveis basais de PCR, é importante o intervalo de pelo menos duas semanas entre o término do processo inflamatório e a dosagem de PCR (JIALAL *et al.*, 2004).

Ainda não está completamente esclarecida a função biológica exata da PCR, porém um indicativo é fornecido pelos ligantes e moléculas efetoras com as quais interage. A fosfocolina é encontrada em grande número de espécies bacterianas e é um constituinte da esfingomiélna e fosfatidilcolina nas membranas eucarióticas. Contudo, os locais de ligação destes fosfolipídios são inacessíveis a PCR em condições normais, logo o PCR só pode ligar-se a células danificadas ou apoptóticas (BLACK *et al.*, 2004).

Além da fosfocolina, a PCR pode ligar-se a uma grande variedade de outras estruturas, incluindo: fosfoetanolamina, cromatina, histonas, fibronectina, ribonucleoproteínas, laminina e polications. O complexo PCR-ligante ativa eficientemente a via clássica do complemento através de sua interação direta com C1q e também pode interagir com receptores de imunoglobulinas (Fcγ-RI e Fcγ-RIII) presentes na superfície de células fagocíticas. A habilidade de reconhecer patógenos e subsequentemente recrutar e ativar o complemento e células fagocíticas, faz da PCR importante componente da primeira linha de defesa do organismo (BLACK *et al.*, 2004).

Como muitos mediadores inflamatórios, a PCR tem efeitos ambíguos. Tanto atividades “pró-inflamatórias” como “antiinflamatórias” foram descritas. Como exemplo de ação antiinflamatória, a PCR induz a expressão do receptor antagonista da interleucina-1 e aumenta a liberação de interleucina-10 (antiinflamatória). Porém predominam as ações pró-inflamatórias como, por exemplo: ativa complemento, aumenta fagocitose, ativa endotélio aumentando a expressão de moléculas de adesão, inibe a expressão da enzima óxido-nítrico sintetase, estimula a liberação de IL-1, IL-6, interleucina-8 (IL-8), interleucina-18 (IL-18) e TNF-α por células do sistema monocítico-fagocitário (BLACK *et al.*, 2004).

2.2.4. Elevação Menor de PCR (Microinflamação).

Historicamente, níveis de PCR abaixo de 10mg/l eram vistos como insignificantes clinicamente. Recentemente, um grande número de estudos, usando técnicas mais sensíveis de dosagem de PCR como imunonephelometria, imunoturbidimetria e ensaio imunoenzimático (PCR ultra-sensível ou PCR-us), têm

demonstrado uma associação entre discretas elevações dos níveis plasmáticos de PCR, entre 3 e 10mg/l, e o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular e síndrome metabólica. Aparentemente, estas condições envolvem um baixo nível de inflamação crônica subjacente ou microinflamação. Assim, além do seu papel bem estabelecido como um marcador inespecífico para diagnóstico e acompanhamento de doenças inflamatórias, recentemente a PCR tem sido utilizada para avaliar o risco cardiovascular (DANESH *et al.*, 2004).

Muitos autores evidenciaram um risco relativo para eventos cardiovasculares que varia de 1,5 a 2,3 para os níveis mais elevados de PCR. Estes achados levaram ao surgimento de diretrizes sugerindo a dosagem de PCR para estratificação de risco cardiovascular na população geral. As categorias de risco são definidas pelos níveis séricos de PCR-us: baixo risco: PCR-us <1,0mg/l, médio risco: PCR-us entre 1,0 e 3,0mg/l e alto risco: PCR-us > 3,0mg/l (PEARSON *et al.*, 2003).

Vale lembrar que um fator de risco só se torna útil para orientar a prevenção, quando ele está fisiopatologicamente relacionado à doença e quando uma intervenção específica para reduzi-lo melhora o desfecho. No caso da PCR, dois autores, em trabalhos recentes, evidenciaram que a redução dos níveis de PCR com uso de estatinas, foi o fator de correlação mais potente com o risco cardiovascular, mesmo quando os níveis de LDL-colesterol estão baixos (RIDKER *et al.*, 2005; NISSEN *et al.*, 2005). TRIPEPI *et al.*, (2005), em busca do melhor marcador de risco cardiovascular entre os marcadores inflamatórios e moléculas de adesão, encontrou que, apesar da IL-6 ter um valor preditivo positivo maior para mortalidade cardiovascular, o risco estimado pela PCR é muito próximo, justificando seu uso rotineiro na prática clínica.

Assim como na população geral, na população de pacientes em diálise os níveis séricos de PCR também se correlacionam tanto com a mortalidade cardiovascular como por todas as causas (OWEN e LOWRIE, 1998; ISEKI *et al.*,1999; YEUN *et al.*, 2000; RACKI *et al.*, 2006; SELIM *et al.*, 2006). Nesta população os níveis de PCR até 15mg/l seriam considerados secundários a microinflamação, enquanto níveis mais elevados significariam processo inflamatório agudo (TSIRPANLIS *et al.*, 2005). Da mesma forma, os níveis basais parecem ser mais elevados que na população geral, embora não se tenha determinado os níveis “normais” de PCR. NASCIMENTO *et al.*,(2004), avaliando, de forma prospectiva, o impacto prognóstico da PCR em pacientes brasileiros em hemodiálise, encontrou como ponto de corte um PCR igual a 5,1mg/l. Um ponto de corte brasileiro é importante devido a grande variação que pode ocorrer nos níveis séricos da PCR entre diferentes continentes, países e mesmo em nível regional ou de centro de diálise (STENVINKEL, 2006).

2.2.5. Efeitos Vasculares Diretos da PCR.

Diversos trabalhos já evidenciaram muitos efeitos vasculares da PCR, principalmente sobre as células endoteliais e musculares lisas (PASCERI *et al.*,2000; SEPULVEDA e METHA, 2005; VENUGOPAL *et al.*, 2005; STENVINKEL, 2006) (Figura 5). Entre outros efeitos, a PCR pode provocar ativação endotelial e conseqüente disfunção, levando a diminuição da produção local de óxido nítrico e prostacilinas e aumentando a expressão de moléculas de adesão. Como resultado, aumenta a quimiotaxia para monócitos e macrófagos e o tráfego celular transendotelial. Além disso, ativa localmente a coagulação, aumenta a liberação de

citocinas por células mononucleares presentes nas placas ateroscleróticas e aumenta a remodelação da matriz extracelular. Todo este efeito tem conseqüências pró-inflamatórias e pró-aterotrombóticas. Como já mencionado, a dissociação da PCR em sua forma manomérica (mPCR) parece ser um pré-requisito para o efeito pró-inflamatório sobre o endotélio e este efeito é, em parte, mediado pela ativação da via da MAP quinase (proteína quinase ativadora da mitose) (KHREISS *et al.*, 2004).

2.2.6. PCR e Aterogênese: de Marcador a Efetor.

Como relatado acima, uma crescente quantidade de dados tem demonstrado que a PCR age nos monócitos e macrófagos, células endoteliais e células musculares lisas levando a produção de substâncias pró-inflamatórias e que estas moléculas estão direta ou indiretamente associadas à disfunção endotelial e a progressão da aterogênese. Esta disfunção endotelial se manifesta primariamente por uma diminuição na produção de óxido nítrico e prostaciclina (perda da capacidade vasodilatadora), seguida de um aumento na produção de endotelina-I, angiotensina-II, inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e expressão de moléculas de adesão (selectinas, integrinas, ICAM-1, VCAM-1) (PASCERI *et al.*, 2000).

Com a disfunção endotelial há então quimiotaxia e diapedese de células mononucleares para o espaço subendotelial, fagocitose de LDL oxidado pela via *scavenger* e formação das estrias gordurosas, com a transformação dos macrófagos em células esponjosas. A partir daí, a placa ateromatosa evolui, com a

migração e proliferação de células musculares lisas, formação da capa fibrosa e progressivo acúmulo de lipídios em seu interior (JIALAL *et al.*, 2004).

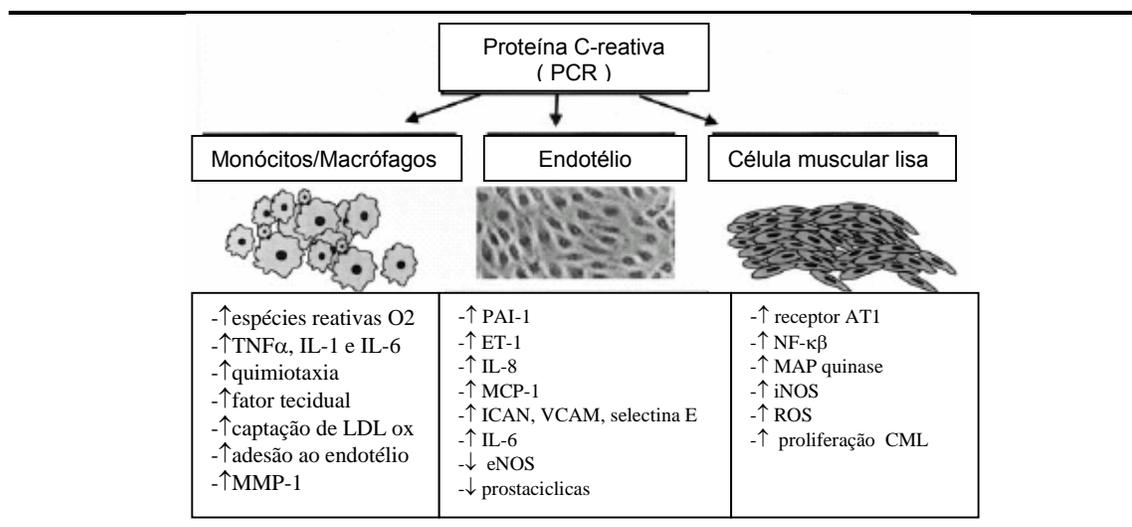


Figura 5. Potenciais efeitos ateroscleróticos da PCR nos componentes celulares dos vasos. (modificado de JIALAL, 2004)

Assim, a PCR tem sido vista, atualmente, não apenas como um marcador de risco cardiovascular, mas também como um importante mediador inflamatório com participação nos diferentes estágios da aterosclerose. Deste modo, devido a sua atividade sobre os componentes celulares dos vasos, a PCR participa de um verdadeiro ciclo vicioso entre microinflamação e aterosclerose, ampliando e perpetuando este processo (JIALAL *et al.*, 2004; VENUGOPAL *et al.*, 2005). (figura 6).

2.3 Inflamação na Doença Renal Crônica

Já está bem estabelecido que a DRC é um estado inflamatório crônico sistêmico e muitas evidências sugerem que este processo inflamatório persistente

tem início precocemente na doença renal crônica. Diversos estudos têm mostrado que a inflamação crônica é altamente prevalente tanto na pré-diálise como na hemodiálise ou diálise peritoneal. Este processo inflamatório reflete a geração de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e TNF- α , todos já comprovadamente elevados na uremia a nível experimental e têm como reflexo os elevados níveis de PCR evidenciados na prática clínica. Embora a causa deste fenômeno seja sabidamente multifatorial, a importância relativa de cada fator contribuinte ainda não esta bem estabelecida. Possivelmente, tanto fatores não-relacionados à diálise, que estão associados à própria uremia, como o procedimento dialítico *per se* interagem com fatores genéticos e ambientais contribuindo para o estado de hipercitocinemia evidenciado na doença renal crônica (STENVINKEL, 2001, 2002, 2005; YAO *et al.*, 2004).

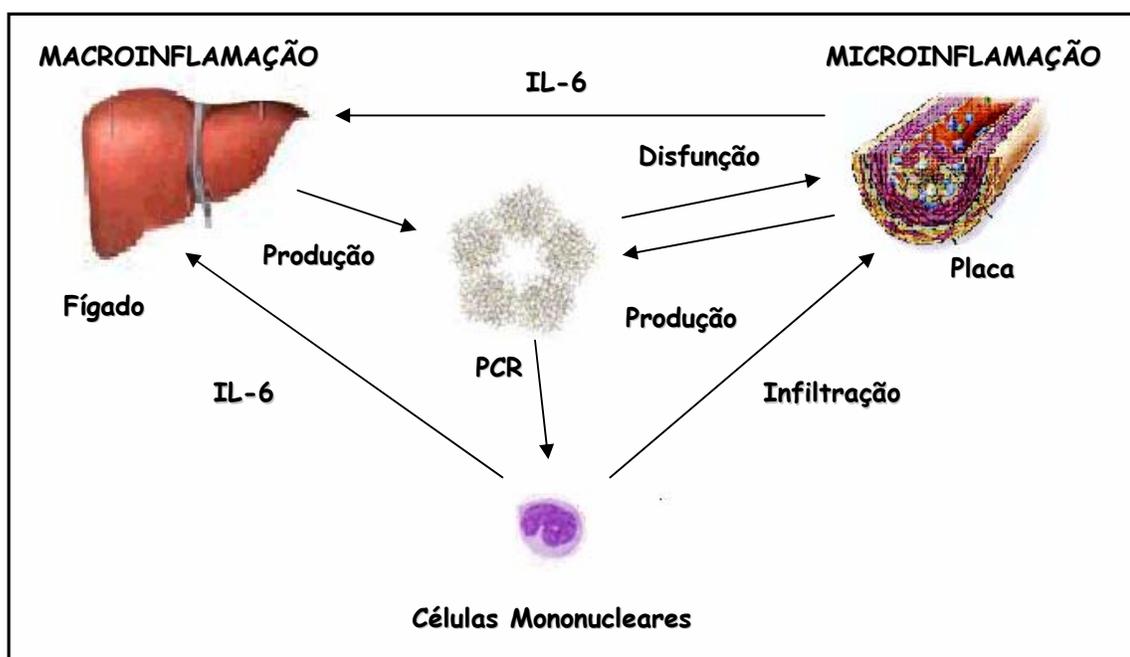


Figura 6: Ciclo Vicioso: Papel central da PCR na manutenção do processo microinflamatório aterosclerótico (SUASSUNA e BASTOS, 2007).

2.3.1 Causas de Inflamação Relacionadas à Uremia

Aproximadamente 30 a 50% dos pacientes na pré-diálise apresentam evidências laboratoriais de ativação da resposta inflamatória e a frequência tende a aumentar com a piora da função renal. As causas exatas não estão esclarecidas, porém, tanto a diminuição da depuração renal como a elevação na síntese de citocinas, podem contribuir para a hipercitocinemia na DRC. De fato, a deterioração da função renal foi associada a um aumento significativo dos níveis séricos de citocinas em pacientes com DRC e uma forte correlação positiva entre a depuração de creatinina e várias citocinas foi demonstrada na pré-diálise, assim como a diminuição da excreção urinária de TNF- α e IL-6 (STENVINKEL e ALVESTRAND, 2002).

Outra causa está relacionada ao acúmulo de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs) presente na DRC, sobretudo nos pacientes diabéticos, que podem desencadear o processo inflamatório por se depositar nos tecidos estimulando o sistema monocítico-fagocitário e provocar disfunção endotelial. Na verdade, atualmente as citocinas pró-inflamatórias são consideradas, juntamente com AGEs, toxinas urêmicas e assim como estas, muitas outras toxinas, sobretudo as “moléculas médias”, como a β 2-microglobulina e o paratormônio, possuem atividade inflamatória (YAVUZ *et al.*, 2005).

Outras causas associadas à elevação dos níveis séricos de PCR na pré-diálise inclui fatores como múltiplas comorbidades como insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus e doença vascular aterosclerótica *per se* (STENVINKEL, 2005).

Além disso, vários processos infecciosos crônicos ou persistentes, incluindo hepatite B e C, periodontites, infecção por *Helicobacter pylori* ou *Chlamydia pneumoniae* ou mesmo processos infecciosos comuns como infecções respiratória agudas e urinárias freqüentes nesta população, têm sido vinculados a uma taxa de hospitalização relacionada à infecção de 35% ao ano (STENVINKEL, 2002).

2.3.2 Causas de Inflamação Relacionadas à Diálise

O tratamento dialítico *per se*, há bastante tempo, tem sido relacionado com a resposta inflamatória. No caso da hemodiálise, devido à circulação extracorpórea, há sempre a possibilidade de contaminação direta do sangue por microorganismos ou endotoxinas uma vez que não chega a ser um procedimento estéril (Tabela 1).

A água usada na diálise, mesmo que tratada por osmose reversa de forma adequada, ou a presença de contaminantes no concentrado de bicarbonato são sempre fontes de preocupação. A membrana de diálise intacta não permite a passagem de bactérias íntegras, porém, fragmentos de parede celular, pirógenos solúveis ou endotoxinas podem passar através da membrana por filtração ou difusão retrógrada, causar a ativação do sistema monocítico-fagocitário e levar à produção de citocinas (STENVINKEL, 2002).

Uma forte evidência para esta hipótese tem sido demonstrada em estudos com o uso de água ultra-pura para a diálise, onde foi observada redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes. No caso da diálise peritoneal, o banho de diálise tende a ser livre de contaminantes biológicos, no entanto, não impede que a

contaminação ocorra durante o procedimento de conexão e desconexão do paciente (STENVINKEL, 2002).

Fora tudo isso, existe ainda o problema da biocompatibilidade da membrana capilar e circuito extracorpóreo, no caso da hemodiálise, e do banho *per se* no caso da diálise peritoneal. O contato direto do sangue com o material artificial do circuito extracorpóreo e membrana capilar induz a ativação de sistemas biológicos como a cascata da coagulação, o sistema de complemento, e o sistema imune, incluindo os neutrófilos e células mononucleares (linfócitos e monócitos). Já na diálise peritoneal a própria hiperosmolaridade do banho e seu baixo pH, assim como a presença de produtos de degradação da glicose e radicais livres, acabam por induzir um processo inflamatório subclínico intraperitoneal (STENVINKEL, 2002).

Outra fonte possível de inflamação se relaciona ao acesso para a diálise, seja a presença de cateter ou próteses para a hemodiálise, seja o cateter de Tenckhoff para a diálise peritoneal. As infecções relacionadas ao acesso são bastante frequentes e uma das principais causas de internação hospitalar, além de causar grande morbidade, podendo ter conseqüências graves para o paciente, com necessidade de procedimentos cirúrgicos para retirada de prótese infectada ou troca de cateter, ou mesmo evoluir para casos de infecções graves como a endocardite bacteriana, discite, abscesso cerebral, peritonite e mesmo um quadro séptico com alta mortalidade (STENVINKEL, 2002).

Tabela 1: Causas potenciais de inflamação nos pacientes com doença renal crônica (modificado de STENVINKEL, 2002).

Doença Renal Crônica (Uremia)	Hemodiálise	Diálise Peritoneal
<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da depuração renal de citocinas - Acúmulo de AGEs - Toxinas urêmicas - Comorbidades (DM, ICC, auto-imunidade, doença aterosclerótica per se) - Periodontites - Infecções crônicas (Hepatite viral, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Chlamidia pneumoniae</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções relacionadas ao acesso (prótese, cateter) - Bioincompatibilidade da membrana de diálise e circuito extracorpóreo - Contaminantes do dialisato 	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções relacionadas ao acesso (cateter de Tenckhoff) - Bioincompatibilidade da solução de diálise - Contaminação da técnica (peritonite)

2.4. Estatinas.

Os inibidores da 3-hydroxi-3-metilglutaril coenzyma A (HMG-CoA) redutase, ou simplesmente estatinas, formam um grupo de drogas largamente utilizadas há quase 30 anos no tratamento da hipercolesterolemia. A primeira estatina descoberta foi a Compactina derivada do fungo *Penicillium brevicopactum* em 1976, porém, devido a sua grande toxicidade hepática em ratos, seu desenvolvimento clínico foi descontinuado. Assim, a primeira estatina aprovada para uso em humanos e largamente utilizada na prática clínica foi a lovastatina derivada do fungo *Aspergillus terreus* em 1980 (ALBERTS *et al.*, 1980).

A partir das estatinas “naturais” ou derivadas de fungos, muitas outras moléculas têm sido desenvolvidas de forma sintética por modificações químicas, com potência cada vez maior. De fato, as estatinas se tornaram a principal classe de

drogas hipolipemiantes, porém novos efeitos têm sido descritos que vão além da redução lipídica. São os chamados efeitos pleiotrópicos.

2.4.1. Mecanismo de Ação das Estatinas.

O colesterol é um componente essencial da membrana celular e o precursor imediato dos hormônios esteróides e ácidos biliares. Entretanto, em quantidades excessivas, o colesterol se torna um importante fator de risco cardiovascular. Apesar do colesterol da alimentação poder contribuir para o nível sérico de colesterol, mais que dois terços do colesterol do organismo é sintetizado pelo fígado. Assim, a inibição da biossíntese hepática de colesterol tem sido o principal alvo na redução dos níveis de colesterol (MASON, 2005).

A administração oral de estatina resulta na redução de 30 a 50% nos níveis plasmáticos do colesterol total e LDL-c, dependendo da potência e dose da estatina usada. Como o receptor hepático de LDL-c é o principal mecanismo de depuração de LDL-c circulante, uma diminuição substancial dos níveis séricos de colesterol é acompanhada do aumento do número de receptores hepáticos de LDL-c. Deste modo, as estatinas reduzem os níveis séricos de colesterol por dois mecanismos distintos: bloqueio da biossíntese hepática e aumento da depuração do LDL-c circulante. Além disso, o uso de estatinas também muda o perfil do LDL-c da forma pequena e densa mais aterogênica, para uma forma menos densa e menos aterogênica (LIAO e LAUFS, 2005).

As estatinas inibem competitivamente e de forma dose dependente e reversível a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, que catalisa a conversão do HMG-CoA a mevalonato, um intermediário essencial na biossíntese do

colesterol (figura 7). A HMG-CoA redutase é a enzima limitante na síntese do mevalonato e conseqüentemente do colesterol (MASON, 2005). As estatinas têm em comum uma cadeia lateral que mimetiza a estrutura do mevalonato, se liga ao sítio ativo da enzima, bloqueando-o e impedindo a sua ligação ao substrato. As estatinas se ligam a HMG-CoA redutase em concentrações nanomolares levando ao deslocamento do substrato natural, HMG-CoA, que se liga em concentrações micromolares (MASON *et al.*, 2005).

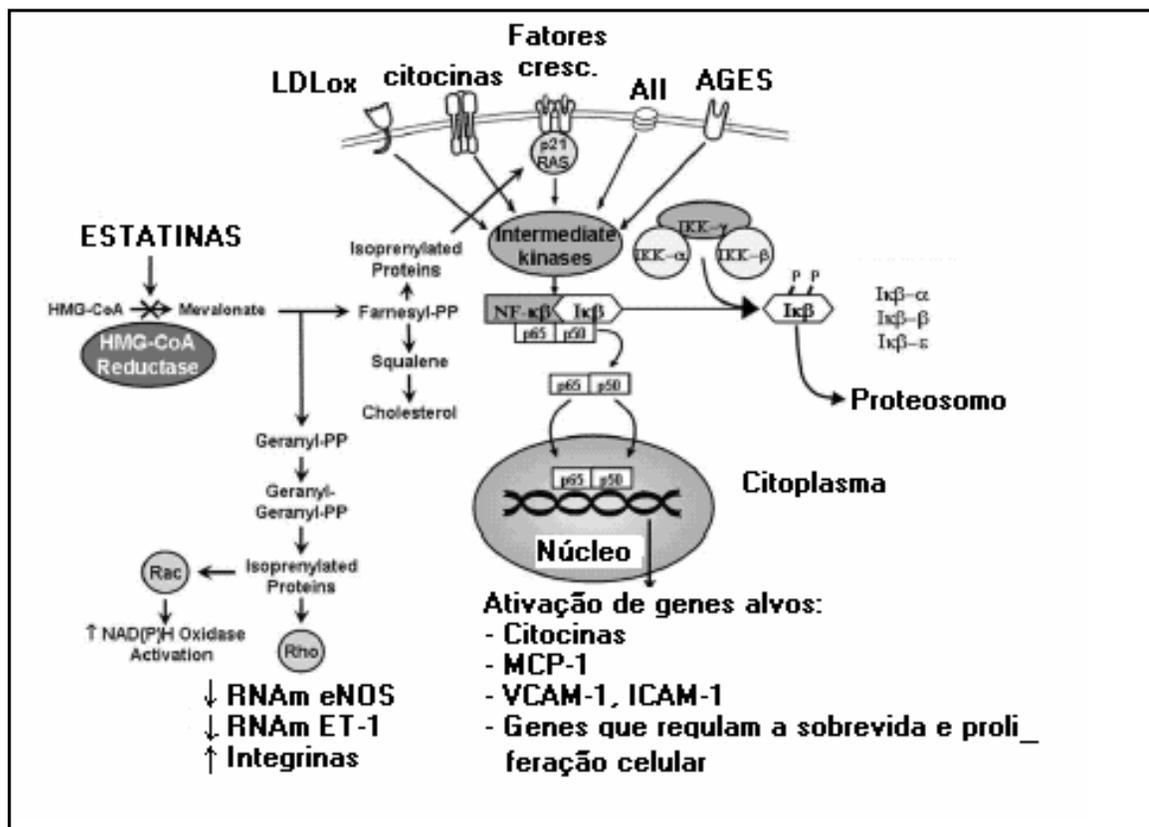


Figura 7: A inibição da 3-hydroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase pelas estatinas bloqueia a síntese do colesterol, assim como prejudica a isoprenilação de proteínas sinalizadoras, desencadeando uma grande variedade de efeitos secundários. (Modificado de EPSTEIN e CAMPESE, 2005)

As estatinas estão geralmente na forma farmacologicamente ativa de ácidos diidroxílicos, com exceção da sinvastatina e lovastatina, que se encontram na forma δ -lactona inativa, necessitando de metabolização a nível hepático na sua respectiva forma ativa de hidroxiácido. A sinvastatina, introduzida para uso clínico em 1989, tem apenas 1% da sua eliminação renal, necessitando de correção apenas em altas doses nos pacientes renais crônicos terminais ou em diálise, e já apresenta eficácia e segurança comprovadas tanto na população geral como na população em diálise (NISHIKAWA *et al.*, 1999; SALTISSI *et al.*, 2002; BAIGENT *et al.*, 2005).

As estatinas diferem entre si particularmente quanto à permeabilidade tecidual (lipossolubilidade) e metabolismo, levando a diferentes potenciais de inibição da HMG-CoA redutase extra-hepática. Estatinas como a sinvastatina, fluvastatina e atorvastatina são lipofílicas e capazes de penetrar passivamente nas membranas celulares, exercendo efeito em uma grande variedade de tecidos, incluindo células endoteliais e musculares. Por outro lado, as estatinas hidrofílicas como a lovastatina e, principalmente, a pravastatina e rosuvastatina não atravessam passivamente a membrana celular, atuando principalmente a nível hepático onde existe um sistema de transporte de ânions orgânicos que permite às estatinas hidrofílicas entrarem nos hepatócitos (MASON *et al.*, 2005).

Através da inibição da síntese do mevalonato, as estatinas reduzem não só a síntese de colesterol. Também é reduzida a síntese de importantes intermediários isoprenóides como o farnesilpirofosfato (FPP) e o geranylgeranylpirofosfato (GGPP). Estes intermediários servem como importantes fixadores lipídicos de membrana para várias proteínas, incluindo as subunidades- γ das proteínas G e para pequenas GTPases como Ras e Rho que são importantes

na sinalização, crescimento e diferenciação celular. A isoprenilação protéica facilita a ligação covalente, a localização subcelular e o tráfego intracelular destas proteínas relacionadas à membrana e relevantes nas vias de sinalização celular (LIAO,2005).

Deste modo, a inibição da isoprenilação resulta em acúmulo de Rho e Ras citoplasmáticos, levando a mudanças no citoesqueleto que alteram a estabilidade da membrana e o tráfego através da mesma. Assim, é capaz de afetar a sinalização inter e intracelular e, por fim, a própria transcrição gênica. Aparentemente, a inibição da isoprenilação da Rho e, conseqüentemente, a não ativação de seu alvo, a Rho-quinase, é o principal mecanismo mediador dos efeitos pleiotrópicos das estatinas (MASON, 2005).

2.4.2. Efeitos Pleiotrópicos das Estatinas:

Desde o início, o uso de estatinas tem sido guiado pelos seus efeitos relacionados aos lipídios, ou seja, pela sua capacidade de redução do colesterol. Esse efeito se dá principalmente pela redução do LDL-colesterol, havendo, concomitantemente, uma discreta elevação do HDL-colesterol e redução dos triglicerídeos. Contudo, há uma série de efeitos que não podem ser explicados com base apenas na redução lipídica, sendo denominados efeitos não-lipídio-relacionados ou efeitos pleiotrópicos. Como exemplo de efeito pleiotrópico, podemos citar, entre outros, os efeitos antiinflamatório, anti-proliferativo, anti-trombótico, e imunomodulador que as estatinas apresentam (EPSTEIN e CAMPESE, 2005; LIAO e LAUFS, 2005) (tabela 2). Os efeitos pleiotrópicos estão atualmente em foco e já existem evidências de que sejam os responsáveis por parte dos efeitos benéficos na

redução do risco cardiovascular, sobretudo na redução que ocorre precocemente com seu uso (RAY e CANNON, 2005).

Quanto ao uso de estatinas em pacientes na diálise, muitos trabalhos evidenciam redução importante dos níveis séricos de PCR e LDL-colesterol, além da redução da resistência a eritropoetina, com melhora dos parâmetros hematimétricos e elevação dos níveis de albumina, sugerindo redução do processo inflamatório crônico subjacente e controle da resposta de fase aguda (CHANG *et al.*, 2002; HEIMBURGER e STENVINKEL, 2007; KUMAR *et al.*, 2007).

Tabela 2: Principais efeitos pleiotrópicos das estatinas
(Modificado de MASON, 2005)

Função endotelial	Angiogênese
<ul style="list-style-type: none"> - ↑ Expressão de eNOS - ↓ Expressão de endotelina 1 - Preserva a função endotelial coronária - Preserva perfusão miocárdica - Preserva <i>vasa vasorum</i> coronariana 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeito bifásico: <ul style="list-style-type: none"> - Inibição com alta dose - Estímulo com baixa dose - ↑ PI 3-Kinase/ atividade da Akt - ↑ Circulação de progenitores endoteliais
Citoproteção vascular	Anti-oxidante
<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Enjúria de isquemia-reperfusão - ↑ Expressão de DAF - ↑ Expressão de eNOS - ↑ PI 3-Kinase/ atividade da Akt - ↓ Injúria mediada por complemento 	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Oxidação de LDL - ↓ Formação de superóxido - ↓ Hipertrofia cardíaca - ↑ Eliminação de radicais livres - ↓ NADPH oxidase
Estabilidade da placa	Anti-trombotico
<ul style="list-style-type: none"> - ↑ Síntese de colágeno - ↑ Célula muscular lisa - ↓ Infiltrado inflamatório - ↓ Síntese de MMP macrófagica - ↑ Estabilidade da placa <i>in vivo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ Atividade fibrinolítica endotelial - ↓ Expressão de fator tecidual - ↓ Ativação plaquetária - ↑ Ecto-5-nucleotidase - ↓ Incidência de eventos cérebro-vasculares
Antiinflamatório	Imunomodulador
<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Citocinas pró-inflamatórias - ↓ Ativação endotelial - ↓ Ativação do NF-$\kappa$$\beta$ e \uparrowNO - ↓ Adesão de leucócitos ao endotélio - ↓ PCR 	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Ativação de linfócito T CD4 e CD8 - ↓ Ativação de monócitos - ↓ Indução de MHC II pelo interferon γ - ↑ Sobrevida de transplantados - ↑ Inibição do LFA-1

2.4.3. Efeito das Estatinas sobre a Proteína-C reativa:

Todas as estatinas são efetivas em reduzir os níveis séricos de PCR, sendo o principal efeito antiinflamatório evidente na prática clínica. Tanto a pravastatina como a atorvastatina e a sinvastatina reduzem significativamente os níveis de PCR em apenas quatro semanas, com manutenção por até um ano em alguns estudos. Além disso, a redução dos níveis de PCR é independente da redução dos níveis de LDL-colesterol (ALBERT *et al.*, 2001). Existem controvérsias sobre potências diferenças entre as estatinas na capacidade de reduzir os níveis de PCR. Enquanto alguns estudos sugerem que as estatinas lipofílicas são mais potentes (NISSEN *et al.*, 2004; ARNAUD *et al.*, 2005), outros não mostram diferenças (JILALAL, 2001).

O mecanismo exato pelo qual as estatinas reduzem os níveis de PCR ainda não é plenamente conhecido. Porém, sendo a produção hepática de PCR a principal responsável pelo seu nível sérico e a IL-6 o seu maior estímulo, esperava-se encontrar uma redução dos níveis séricos de IL-6 secundário ao uso de estatinas. Contudo, os estudos que avaliaram os níveis séricos de IL-6 não foram conclusivos em determinar uma redução dos níveis da mesma ou de seu receptor solúvel após o uso de estatinas (WEINHOLD e RÜTHER, 1997; MÄRZ *et al.*, 2003). Deste modo, a ação das estatinas na redução da PCR deve ocorrer por mecanismos independentes da IL-6 (LUO *et al.*, 2004).

Recentemente, dois trabalhos sugeriram que as estatinas podem reduzir os níveis de PCR principalmente por interferir diretamente com a sua produção e/ou liberação hepática, mais que por modular o processo inflamatório reduzindo os níveis séricos de IL-6 (ARNAUD *et al.*, 2005; MÄRZ *et al.*, 2003). Este

bloqueio induzido pelas estatinas ocorreria a nível transcricional através da redução da formação de GGPP e conseqüente bloqueio da isoprenilação da proteína ligadora da GTPase RAC-1 (da família da GTPase Rho) e inibição da fosforilação do fator de transcrição STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), relacionado a resposta de fase aguda. Deste modo, não ocorreria a transcrição do gene da PCR no hepatócito apesar do estímulo da IL-6 estar presente. (Figura 6).

2.4.4. Uso de Estatinas na DRC

Na população geral está bem demonstrado por diversos grandes ensaios clínicos prospectivos e randomizados o grande benefício trazido pelo uso de estatinas na redução lipídica e conseqüente redução da morbidade e mortalidade cardiovascular. Para a população de pacientes renais crônicos não se pode simplesmente extrapolar estes dados. Isso ocorre basicamente por três motivos: primeiro é que muitos estudos observacionais de pacientes em diálise têm evidenciado, como já mencionado, uma ausência de associação ou mesmo uma associação negativa entre os níveis de colesterol e mortalidade.

Segundo, a maior causa de mortalidade cardiovascular nesta população parece ser causada por cardiomiopatia, levando a insuficiência cardíaca e arritmias, enquanto apenas 25% da mortalidade cardiovascular ocorrem por doença arterial coronária que está diretamente relacionada à aterosclerose. Finalmente, a segurança em longo prazo da redução lipídica ainda é incerta nos pacientes em diálise uma vez que estes pacientes sempre foram excluídos dos grandes estudos envolvendo estatinas (FLLSTRÖM *et al.*, 2003; BAIGENT *et al.*, 2004).

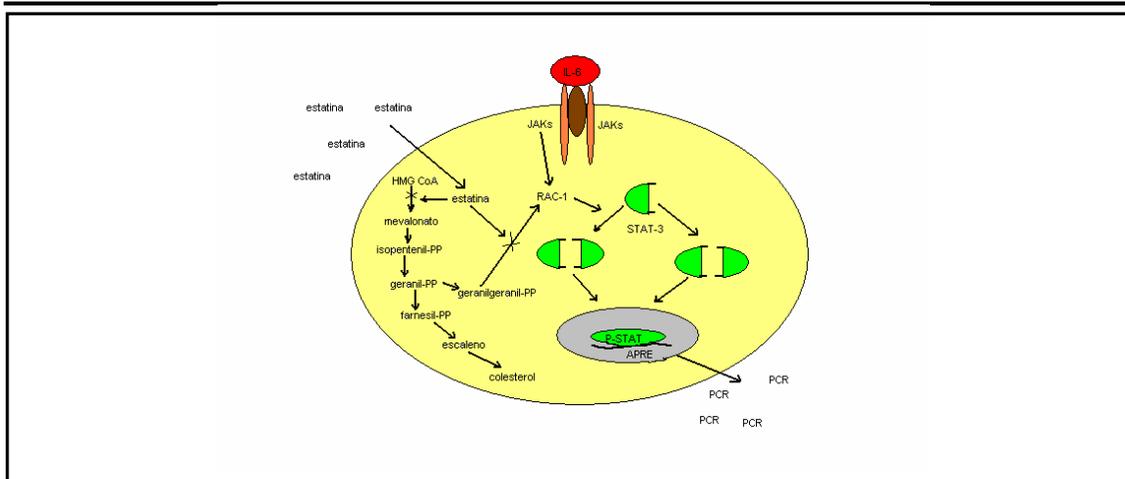


Figura 8: Via de sinalização proposta para explicar a redução da produção de PCR pelos hepatócitos. As estatinas reduzem a fosforilação induzida pela IL-6 do fator de transcrição STAT3. Isto resulta da redução da ligação do geranylgeranylpirofosfato ao Rac-1.(modificado de ARNAUD *et al.*, 2005)

A falta de associação entre os níveis séricos de colesterol e mortalidade nos pacientes em diálise pode inviabilizar o uso das metas de tratamento definidas para a população geral. Apesar disso, baseado em dados observacionais e no grande número de publicações evidenciando o benefício do seu uso na população geral, as diretrizes do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* sobre manejo de dislipidemia em DRC recomenda o uso de estatinas como primeira escolha para adequação do perfil lipídico destes pacientes às metas trazidas da população geral (K/DOQI, 2003).

No entanto, cerca de 50% dos pacientes em hemodiálise apresentam níveis de colesterol espontaneamente dentro das metas e a princípio não teriam indicação para uso de estatinas. Porém, como já relatado, há uma alta incidência da síndrome MIA nesta subpopulação de pacientes, assim como múltiplas comorbidades e idade mais elevada. Por isso, é exatamente nesta população que

encontramos os mais altos índices de mortalidade cardiovascular e onde o tratamento com estatinas poderia ser ainda mais necessário (LIU *et al.*, 2004).

Atualmente, o uso de estatinas é basicamente guiado pelos níveis do LDL-c, tanto na população geral como nos pacientes em diálise. A terceira diretriz americana para controle do colesterol (*Third Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program – III ATP/NCEP*) tem como meta para pacientes com alto risco cardiovascular, calculado pelo escore de Framingham (risco maior que 20% em 10 anos), níveis de LDL-c inferiores a 100mg/dl, deixando como opção para pacientes com risco muito elevado, níveis de LDL-c entre 70 e 50mg/dl (GRUNDY *et al.*, 2004).

Por enquanto, a diretriz do K/DOQI de abril de 2003 para tratamento da dislipidemia determina como meta para os pacientes em estágio V da DRC, níveis de LDL-c inferiores a 100mg/dl (K/DOQI, 2003). No entanto, sabe-se que o risco de evento coronariano nos pacientes em diálise gira em torno dos 7% ao ano, muito acima da escala avaliada pelo escore de Framingham. Deste modo, talvez, a meta de LDL-c para pacientes em TRS deva ser de 70 a 50 mg/dl.

Alguns trabalhos recentes têm apontado para a necessidade do uso de um marcador inflamatório associado aos níveis de LDL-c para orientar o uso de estatinas nos pacientes em diálise. Embora o melhor marcador de risco cardiovascular e de mortalidade geral usado em vários trabalhos tenha sido a IL-6, com maior risco relativo associado e melhor valor preditivo, seu uso ainda é inviável na prática clínica diária. Por outro lado, o uso da PCR-us tem sido largamente difundido na prática clínica. Embora com menor poder preditivo que a IL-6, a PCR-us é também um marcador inflamatório com boa correlação tanto com a mortalidade cardiovascular como por todas as causas, tanto na população geral como na

população em diálise (PEARSON *et al.*, 2003; MENON *et al.*, 2003; TRIPEPI *et al.*, 2005; HONDA *et al.*, 2006).

Além disso, recentemente, vários trabalhos têm demonstrado, na população geral, um benefício adicional quando se atinge simultaneamente as metas para os níveis de LDL-colesterol e PRC-us, levando a redução de eventos cardiovasculares e aumento da sobrevida, o que teoricamente pode ocorrer também na diálise (WATERS *et al.*, 2004; RIDKER *et al.*, 2005a,b).

Além dos níveis séricos de LDL-c e PCR-us, a albumina sérica também tem sido utilizada na prática clínica para prever mortalidade cardiovascular nos pacientes em diálise. A albumina é uma proteína de fase aguda negativa e seu nível sérico baixo correlaciona-se com os níveis elevados de IL-6 e PCR-us e maior mortalidade. Assim, em pacientes em diálise, a tríade LDL-c espontaneamente baixo, PCR-us elevado e hipoalbuminemia, assinala a subpopulação de pacientes com as mais altas taxas de mortalidade geral e cardiovascular e na qual deve-se intervir agressivamente (MENON *et al.*, 2003).

Quanto à segurança do uso de estatinas na DRC, podemos citar dois estudos preparatórios para o estudo SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*): o UK-HARP I e II (*UK - Heart and Renal Protection I e II*). Ambos os estudos foram randomizados e duplo-cegos. No UK-HARP I, 448 pacientes com DRC na pré-diálise, diálise e transplantados foram randomizados para sinvastatina na dose de 20mg/dia ou placebo por um ano. No grupo que recebeu sinvastatina foi alcançada uma redução da ordem de 26% nos níveis de LDL-colesterol (BAIGENT *et al.*, 2005).

Já no UK-HARP II foi utilizada a associação da sinvastatina na dose de 20mg/dia com o ezetimibe 10mg/dia, randomizados com sinvastatina isolada em 203 pacientes com DRC por seis meses. No grupo que recebeu a associação

sinvastatina/ezetimibe a redução dos níveis de LDL-colesterol foi em média de 50%. Em ambos os estudos, tanto com uma redução moderada tanto com uma redução intensiva dos níveis de LDL-colesterol, a tolerabilidade do tratamento foi semelhante a da população geral, não havendo elevação significativa das transaminases ou miopatia grave (LANDRAY *et al.*, 2006).

Do mesmo modo, SALTISSI *et al.*, (2002) em um pequeno estudo usando sinvastatina até a dose de 20mg/dia em pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal, demonstrou não haver aumento na incidência de alterações adversas clínicas ou laboratoriais em comparação com dieta mais placebo.

Quanto à efetividade, recentemente, dois estudos observacionais evidenciaram importante redução de mortalidade geral e cardiovascular com uso de estatinas em pacientes em diálise. No primeiro, o *USRDS - Morbidity and Mortality Wave 2 Study*, realizado entre 1996 e 1998 com 3.716 pacientes, foi evidenciada uma redução de 32% na mortalidade por todas as causas e de 36% na mortalidade cardiovascular (SELIGER *et al.*, 2002).

O segundo estudo usou dados do DOPPS I (*Dialysis outcomes and Practice Patterns Study*) para avaliar a forma como eram prescritas estatinas e os desfechos associados em 17.221 pacientes de centros americanos, europeus e japoneses. Foi evidenciada uma redução de 31% na mortalidade geral e 23% na mortalidade cardiovascular nos pacientes em uso de estatinas variadas (MASON *et al.*, 2005). Do mesmo modo, TONELLI *et al.* (2004 e 2005), demonstraram em pacientes diabéticos com DRC na pré-diálise o benefício do uso de pravastatina com redução importante do número de eventos cardiovasculares e morte cardiovascular.

Por outro lado, o estudo 4D (*Die Deutsche Diabetes Dialysis Study*) mostrou um resultado diverso. O estudo 4D foi o primeiro ensaio clínico prospectivo,

randomizado e duplo-cego com uso de estatina em pacientes em hemodiálise. Ele avaliou o efeito do uso da atorvastatina (20mg/dia) ou placebo em 1200 pacientes diabéticos tipo II. Foi um estudo multicêntrico, incluindo unidades de diálise da Alemanha e teve acompanhamento de dois anos. Esperava-se que este estudo apontasse para um benefício ainda maior que o evidenciado na população geral no uso de estatinas em pacientes diabéticos em TRS. Entretanto, não houve diferença significativa quanto aos desfechos de morte súbita, IAM e AVE, entre os pacientes que receberam atorvastatina e os que receberam placebo (WANNER *et al.*, 2005).

No entanto, diversas críticas podem ser feitas a este trabalho. Entre elas, destacam-se: o tempo de exposição à estatina (28% dos pacientes interromperam prematuramente o tratamento); a baixa dose utilizada (foi alcançada uma mediana do LDL-colesterol de 72mg/dl com a dose de 20mg por dia, valor mais elevado que a meta estabelecida pelo ATP III do NCEP para pacientes de risco muito elevado); o início tardio do tratamento (os pacientes diabéticos ao iniciar TRS já apresentam doença cardiovascular muito avançada); e a inclusão de todos os casos de morte súbita como desfecho (apenas 25% dos casos de morte súbita nesta população devem-se a doença arterial coronária, diretamente relacionada à aterosclerose). Finalmente, as conclusões deste estudo referem-se exclusivamente a subpopulação de pacientes diabéticos em hemodiálise (LANGER *et al.*, 2005).

O benefício do uso de estatinas na população em TRS deve ser estabelecido de forma definitiva por dois outros grandes ensaios clínicos prospectivos e randomizados que estão sendo realizados atualmente: O estudo SHARP e o estudo AURORA (*A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects On Regular Hemodialysis: na Assessment of Survival and Cardiovascular Events*).

O estudo SHARP avalia o benefício da associação ezetimida/sinvastatina randomizada com placebo em cerca de 9.000 pacientes com DRC, sendo 3.000 em diálise, por um período de quatro anos. Este estudo tem como desfecho primário o tempo até o primeiro evento cardiovascular e como desfechos secundários: morte por todas as causas, acidente vascular cerebral, evento vascular periférico e hospitalização por angina. Além disso, avalia o efeito do uso de estatina sobre a progressão da DRC (BAIGENT e LANDRY, 2003).

O estudo AURORA avalia a sobrevida e a incidência de eventos cardiovasculares em cerca de 2.700 pacientes em hemodiálise em uso de rosuvastatina ou placebo. O estudo continuará até que ocorram os primeiros 620 eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, IAM fatal e AVC não-fatal) (FELLSTRÖM *et al.*, 2005).

Em conclusão, apesar da alta prevalência de doenças cardiovasculares e do comprovado benefício do uso de estatinas na população geral, esses medicamentos ainda são subutilizados na população em terapia renal substitutiva. Apenas 9 a 28 % dos pacientes usavam estatinas em diversos estudos, embora se estime que 60% dos pacientes dialíticos teriam indicação formal de uso. A não prescrição ocorre mesmo em pacientes com indicação explícita de uso como após infarto agudo do miocárdio ou doença arterial coronária declarada. Entre os diversos motivos da não prescrição, destacam-se fatores econômicos, prioridades no tratamento de outros problemas mais urgentes como anemia, doença óssea, dificuldades de acesso vascular, e o grande número de medicações que estes pacientes normalmente utilizam (SELIGER e STEHMAN-BREEN, 2003).

Porém, a falta de evidências indiscutíveis do benefício do uso de estatinas nestes pacientes, talvez seja a principal. Torna-se, assim, urgente a comprovação

final do benefício das estatinas e a definição de metas próprias de LDL-colesterol e PCR na população em diálise, para que seja então difundido seu uso e possamos ver reduzida a abusiva mortalidade cardiovascular desta população.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar o efeito de uma baixa dose de sinvastatina (20mg após hemodiálise, três vezes por semana) sobre os níveis séricos de PCR-us, parâmetros hematimétricos, resistência a eritropoetina, albumina sérica e escore de inflamação-desnutrição, em um grupo de pacientes em hemodiálise com níveis séricos de LDL-colesterol espontaneamente baixos.

3.2. Objetivo secundário

Comparar os efeitos desta baixa dose com os efeitos de uma dose padrão de 20mg/dia, cujos efeitos já estão bem determinados, em outro grupo de pacientes em hemodiálise com indicação formal para uso de estatina.

4. MATERIAIS & MÉTODOS

4.1. Pacientes

O estudo foi realizado com pacientes estáveis do programa de hemodiálise do centro de diálise do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora que preenchiam os seguintes critérios de inclusão:

- Aceitação através de consentimento informado,
- Não fazer uso prévio de estatina,
- Maior que 18 anos,
- Mais de seis meses em programa,
- Uso de fístula artério-venosa como acesso,
- Ausência de infecção nos últimos três meses,
- Ausência de neoplasia ou doença auto-imune em atividade,
- Se sorologia positiva para vírus de hepatite, sem sinais de atividade.

4.2. Adequação da diálise

Todos os pacientes dialisaram com capilar de polissulfona (Hemoflow® F7 e F8, Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Alemanha) três vezes por semana, durante 4 horas, usando banho de bicarbonato e água tratada por osmose reversa segundo padrões brasileiros de qualidade da água, com meta de $KT/V > 1.2$ conforme as Diretrizes do K/DOQI para adequação de hemodiálise.

4.3. Manejo da anemia

Foi seguido o protocolo de tratamento de anemia na doença renal crônica contido no K/DOQI/NKF. Todos os pacientes receberam EPO (Hemax®, Biossintética, Brasil) na dose inicial de 100u/kg, dividido em duas ou três aplicações por semana, por via subcutânea. A dose é reajustada a cada mês conforme necessidade para alcançar hemoglobina/hematócrito alvo de 11 a 13 mg/dl e 33 a 39%, respectivamente e tendo como limite a dose semanal de 12.000 ui. Da mesma forma todos receberam ferro endovenoso (Noripurum®, Altana Pharma AG, Singen, Alemanha) para manter a saturação de transferrina maior que 20% e ferritina >200ng/ml.

4.4. Dados laboratoriais

Todos os exames laboratoriais fazem parte da rotina mensal dos pacientes em programa crônico de hemodiálise realizados no laboratório do Hospital Universitário - UFJF, exceto o PCR-us que foi enviado para laboratório comercial,

porém realizado com sangue da mesma amostra. Todos os exames foram coletados antes da primeira sessão de hemodiálise da semana e sem administração de ferro endovenoso na última semana.

O hemograma com a obtenção dos níveis de hemoglobina e hematócrito, foi realizado de forma automatizada pelo equipamento Cell-Dyn 3500R do laboratório Abbott (Laboratorios Abbott, Illinois, EUA). As dosagens de albumina sérica e da transaminase glutâmico pirúvica (TGP) foram feitas pelo aparelho LabMax 240 (Labtest Diagnostica, Minas Gerais, Brasil) utilizando a técnica do verde de bromocresol e reação cinética de tempo fixo (Metodologia Reitman – Frankel), respectivamente. O PCR-us foi dosado pela técnica de Imunoturbidimetria com o aparelho Cobas-Mira (Laboratórios Roche, Rotkreuz, Suécia), utilizando kit da BioTécnica para PCR ultra sensível (BioTécnica, Minas Gerais, Brasil) com coeficiente de variação de 4,15%, variação normal de 0,1 a 2,5 mg/L e linearidade de até 150mg/L. As taxas lipídicas foram obtidas por dosagem direta por método enzimático do colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos e cálculo do LDL-c (Fórmula de Friedewald).

4.5. Resistência à EPO

A resistência à EPO é representada pela razão EPOs/Hct como descrito por GUNNELL et al. EPOs representa a média da dose semanal de EPO no último mês e Hct a média dos valores do hematócrito nos últimos dois meses. Não há correção para o peso do paciente uma vez que a dose inicial de EPO é definida pelo peso e o ajuste posterior depende mais da resposta do paciente com elevação do hematócrito e metas de tratamento.

4.5. Escore de Desnutrição-Inflamação (MIS)

O MIS – *Malnutrition-Inflammation Score* – é um método quantitativo de avaliar a presença e intensidade da síndrome de desnutrição-inflamação e tem se tornado um instrumento útil na determinação do estado clínico e como preditor prognóstico. Este escore usa os sete componentes da avaliação nutricional global subjetiva (AGS) acrescida de três novos elementos: índice de massa corpórea (IMC), albumina sérica (Alb) e capacidade total de ligação do ferro (CTLF) como medida indireta da transferrina. O escore apresenta 10 componentes divididos em quatro seções: história nutricional, exame físico, IMC e dados laboratoriais. Cada componente apresenta quatro níveis de severidade, pontuados de 0 (normal) a 3 (muito severo). A soma da pontuação varia de zero até 30 pontos de acordo com o grau de severidade. Podemos estimar que um $MIS \leq 8$ indica um estado nutricional normal ou desnutrição leve, um escore de 9-18 pontos indica desnutrição moderada e um escore >18 indica desnutrição severa. O risco relativo de morte para cada aumento de 10 pontos é de 10,43. Este escore apresentou coeficiente de correlação superior a medidas laboratoriais isoladas e a outros escores como AGS (KALANTAR-ZADEH *et al.*, 2001; CHAN *et al.*, 2007). (Anexo 1)

4.6. Método

Mensalmente, todos os pacientes em programa crônico de hemodiálise colhem uma rotina de exames laboratoriais de controle. Esta coleta é realizada imediatamente antes da primeira diálise da semana e sem jejum prévio obrigatório. Os dados basais fazem parte da rotina semestral (mais completa) sendo

acrescentada apenas a dosagem de PCR-us. Após a coleta do sangue, este é enviado imediatamente para o laboratório onde as dosagens são realizadas.

De posse dos resultados basais, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com os níveis séricos de LDL-c. Os pacientes com LDL-c com níveis espontaneamente abaixo de 100mg/dl compõem o Grupo-1, enquanto aqueles com nível maior ou igual a 100mg/dl compõem o Grupo-2. Após a divisão dos grupos, foi iniciado o período de tratamento de oito semanas com o intuito de coincidir o final do tratamento com a data de coleta da rotina mensal.

O tratamento foi realizado com sinvastatina genérica com registro na ANVISA (Medley Indústria Farmacêutica AS, São Paulo, Brasil). O grupo 1 (LDL < 100mg/dl) recebeu a dose de 20mg de sinvastatina após as sessões de hemodiálise, ou seja, apenas 3 vezes na semana. Já os pacientes do grupo 2 (LDL \geq 100mg/dl) receberam a dose de 20mg/dia, sendo que no dia diálise o paciente recebe a medicação logo após o término da sessão juntamente com outro comprimido para tomar no dia seguinte à noite.

Foram excluídos os paciente que saíram de programa por óbito, transplante ou mudança de técnica ou centro, assim como pacientes que perderem a fístula e precisarem de acesso temporário, pacientes que tiverem diagnóstico de processo infeccioso ou neoplasia e aqueles que já usavam estatina ou desejaram sair do protocolo de pesquisa.

4.7. Análise estatística

Foi testada a normalidade das variáveis utilizando-se o teste de Shapiro-Wilks, observando-se que apenas a PCR-us não apresentou distribuição

normal. As variáveis paramétricas são expressos como média e desvio padrão ou percentagem quando for o caso. A PCR-us é apresentada como mediana e *range*. Conforme o caso, para comparação entre os dois grupos de tratamento foi realizado o Teste-T independente ou Teste de Mann-Whitney. Já para a comparação do mesmo grupo antes e após o tratamento foi realizado o Teste-T pareado ou Wilcoxon. A correlação entre as variáveis demográficas e laboratoriais foi feita utilizando-se Pearson ou Spearman. Foi considerado significativo um $p \leq 0,05$. Foi utilizado o software SPSS 11.0. (SPSS Inc., 2001).

5. RESULTADOS

Dos 60 pacientes em programa de hemodiálise no início do trabalho, 53 pacientes preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo assinando o consentimento informado livre e esclarecido. Dos 53 pacientes que iniciaram o estudo, 11 tiveram que ser excluídos pelos seguintes motivos: três pacientes apresentaram processo infeccioso agudo, três pacientes saíram de programa (dois transferidos para peritoneal e um transplante), dois pacientes perderam o acesso e tiveram que passar cateter de duplo-lúmen, um paciente teve diagnóstico de neoplasia, um internou no período por fratura de fêmur e outro desistiu de participar do estudo. Não houve óbitos durante o estudo.

Os dados demográficos e laboratoriais basais são mostrados na tabela 3. Metade dos pacientes era do sexo masculino, sendo que no Grupo-1 havia 11 homens (55%) e 9 mulheres (45%), enquanto no Grupo-2 havia 10 homens (45,5%) e 12 mulheres (54,5%). A etiologia mais freqüente da doença renal crônica (DRC) foi glomerulonefrite crônica com 15 pacientes (36%), seguida pela hipertensão arterial sistêmica com 10 (24%). Apenas cinco pacientes eram diabéticos (12%), destes, três pacientes do Grupo-1. A média da idade foi de $50,27 \pm 12,41$ anos (21 a 70 anos), a média do tempo em diálise foi de $77,67 \pm 46,72$ meses (12 a 175 meses) e o Kt/V médio foi de $1,37 \pm 0,29$ (0,93 a 1,91).

Quanto ao perfil lipídico, a média do LDL-c basal foi de 106,8 ± 35,3mg/dl (42 a 207mg/dl), enquanto que do HDL-c foi 36,7±9,8mg/dl (14 a 61mg/dl), dos Triglicerídeos foi 153,4±54,7mg/dl (51 a 260mg/dl) e do colesterol não-HDL foi 135,1±41,6mg/dl (79 a 256mg/dl).

A mediana da PCR-us foi 5,73mg/l, variando de 0,67 a 8,12mg/l. Os pacientes, em média, apresentavam-se com albumina de 4,3 ± 0,3g/dl (3,1 a 4,8g/dl), IMC de 21,9 ± 3,5kg/m² e média de pontuação no escore MIS de 5,7 ± 2,9 pontos. Os índices hematimétricos encontravam-se no limite inferior da meta, com média de Hemoglobina (Hb) de 10,8±1,6g/dl e Hematócrito (Hct) de 33,5±5,1%. A resistência a eritropoetina foi em média 248,1±79,3.

Tabela 3: Dados demográficos e laboratoriais basais.

VARIÁVEL	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIA	DP
Idade(anos)	21	70	50,3	12,4
Tempo HD(meses)	12	175	77,7	46,7
Kt/V	0,93	1,91	1,37	0,29
Escore MIS	1	14	5,7	2,9
CoIT(mg/dl)	104	289	171,2	42,9
LDL-c(mg/dl)	42	207	106,8	35,3
HDL-c(mg/dl)	14	61	36,7	9,8
nHDL-c(mg/dl)	79	256	135,1	41,6
TG(mg/dl)	51	260	153,4	54,7
IMC(Kg/m ²)	15,4	28,5	21,9	3,5
Hb(g/dl)	7,8	13,9	10,8	1,6
Htc(%)	23	43,5	33,5	5,1
PCR-us(mg/l)	0,67	8,12	5,73*	-
IR-EPO	73,8	436,3	248,1	79,3
Alb(g/dl)	3,1	4,8	4,3	0,3

Nota: Tempo HD: Tempo de hemodiálise; Kt/V: Índice de adequação de diálise; CoIT: colesterol total; LDL: *Low-density lipoprotein*; HDL-c: *High-density-lipoprotein*; nHDL-c: colesterol não-HDL; TG: Triglicerídeos;IMC: Índice de Massa Corpórea; Hb: Hemoglobina; Htc: Hematócrito; PCRus: Proteína C-Reativa ultra sensível; IR-EPO: Índice de resistência a Eritropoetina; Escore MIS: Escore de Desnutrição-Inflamação; Alb: Albumina sérica. *Mediana.

Quando os pacientes foram divididos de acordo com os níveis basais de LDL-c, 20 pacientes (47,6%) apresentavam níveis de LDL-c espontaneamente

abaixo de 100mg/dl, representando o Grupo-1, enquanto 22 pacientes apresentavam níveis basais de LDL-c acima de 100mg/dl e representaram o Grupo-2. No Grupo-1, a média de LDL-c encontrada foi de 77,5±16,4mg/dl, enquanto no Grupo-2 foi de 132,7±26,0mg/dl, sendo distinto estatisticamente. Da mesma forma, os grupos também diferiram quanto aos níveis de colesterol total e colesterol não-HDL. Por outro lado, as demais variáveis não diferiram entre os grupos, demonstrando homogeneidade entre eles (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação entre os grupos:

VARIÁVEL	GRUPO 1 (N=20)	GRUPO 2 (N=22)	P
Idade(anos)	50,1±12,5	50,4±12,6	0,819
Tempo HD(meses)	77,8±42,9	77,5±50,9	0,981
Kt/V	1,34±0,33	1,40±0,25	0,498
CoIT(mg/dl)	143,1±22,4	195,8±38,7	<0,0001
LDL-c(mg/dl)	77,5±16,4	132,7±26,0	<0,0001
HDL-c(mg/dl)	36,8±10,2	36,7±9,8	0,982
nHDL-c(mg/dl)	106,5±19,3	158,8±37,8	<0,0001
TG(mg/dl)	142,1±57,5	162,8±52,1	0,284
IMC(kg/m ²)	21,2±2,9	22,53±3,8	0,215
Hb(g/dl)	10,7±1,8	10,84±1,4	0,745
Htc(%)	33,1±5,9	33,79±4,4	0,667
PCR-us(mg/l)	5,73 (0,67 – 8,12)*	6,17 (1,04 – 7,85)*	0,69
IR-EPO	228,6±16,2	266,7±18,0	0,535
MIS	5,8±3,4	5,7±2,5	0,988
Alb(g/dl)	4,3±0,4	4,3±0,2	0,545

Nota: Os valores são expressos como média±DP; P significativo se <0,05; *Mediana(range); Grupo 1: Pacientes com LDL<100mg/dl; Grupo 2: Pacientes com LDL>100mg/dl; N: número de pacientes em cada grupo; Tempo HD: Tempo de hemodiálise; Kt/V: Índice de adequação de diálise; CoIT: colesterol total; LDL: *Low-density lipoprotein*; HDL-c: *High-density-lipoprotein*; nHDL-c: colesterol não-HDL; TG: Triglicerídeos; IMC: Índice de Massa Corpórea; Hb: Hemoglobina; Htc: Hematócrito; PCRus: Proteína C-Reativa ultra sensível; IR-EPO: Índice de resistência a Eritropoetina; MIS: Escore de Desnutrição-Inflamação; Alb: Albumina sérica.

Comparando os pacientes do Grupo-1, antes e após oito semanas de uso de sinvastatina na dose de 20mg após a sessão de hemodiálise, ou seja, três vezes por semana, observamos que houve uma queda significativa em média de 16,3% para os níveis de LDL-c (de 77,5±16,4 para 64,0±16,9mg/dl, p=0,001) e de 36% para os níveis de PCR-us (de 5,73mg/l para 2,40mg/l, p=0,022). Por outro lado

houve melhora dos parâmetros hematimétricos (Hb de $10,68 \pm 1,80$ para $11,58 \pm 1,48$ g/dl, $p=0,018$ e Htc de $33,09 \pm 5,93$ para $36,06 \pm 4,54\%$, $p=0,021$), com manutenção da dose semanal de eritropoetina (de $7.414,75 \pm 2.376,51$ ui para $7.386,94 \pm 2383,03$ ui, $p=0,954$) e queda da resistência à eritropoetina sem, contudo, alcançar nível de significância estatística (de $228,64 \pm 16,24$ para $208,90 \pm 16,21$, $p=0,058$) (Tabela 5 e Figura 9).

Tabela 5: Resultados com a dose de 20mg/pós-HD (GRUPO 1).

VARIÁVEL	BASAL (N=20)	TRATAMENTO (N=20)	P
CoIT(mg/dl)	143,1±22,4	131,3±26,7	0,079
LDL-c(mg/dl)	77,5±16,4	64,0±16,88	0,001
HDL-c(mg/dl)	36,8±10,2	39,1±14,3	0,638
nHDL-c(mg/dl)	106,5±19,3	93,9±25,4	0,116
TG(mg/dl)	142,1±57,5	138,5±78,9	0,981
Hb(g/dl)	10,7±1,8	11,6±1,5	0,018
Htc(%)	33,1±5,9	36,1±4,5	0,021
PCR-us(mg/l)	5,73 (0,67 – 8,12)*	2,40 (0,40 – 6,90)*	0,022
IR-EPO	228,6±16,2	208,9±16,2	0,058
EPOs(ui)	7.414,75±2.376,51	7.386,94±2.383,03	0,954
MIS	5,6±3,4	5,2±2,5	0,59
Alb(g/dl)	4,3±0,4	4,1±0,4	0,15
TGP(mg/dl)	19,3±8,9	21,8±9,3	0,12

Nota: Os valores são expressos como média±DP; P: significante se <0,05; *Mediana(range); CoIT: colesterol total; LDL: *Low-density lipoprotein*; HDL-c: *High-density-lipoprotein*; nHDL-c: colesterol não-HDL; TG: Triglicerídeos; Hb: Hemoglobina; Htc: Hematócrito; PCRus: Proteína C-Reativa ultra sensível; IR-EPO: Índice de resistência a Eritropoetina; MIS: Escore de Desnutrição-Inflamação; Alb: Albumina sérica; TGP: Transaminase Glutâmico-Pirúvica; (N): Número de pacientes.

Comparando os pacientes do Grupo-2, que receberam 20mg por dia de sinvastatina por oito semanas, antes e após o tratamento, observamos uma redução significativa do LDL-c basal em média de 37,8% (de $132,7 \pm 26,0$ mg/dl para $82,6 \pm 21,9$ mg/dl, $p < 0,0001$) e da PCR-us em média de 38,3% (de $6,17$ mg/l para $3,75$ mg/l, $p < 0,0001$). Houve também redução significativa do colesterol total (de $195,8 \pm 38,7$ mg/dl para $138,9 \pm 26,4$ mg/dl, $p < 0,0001$), colesterol não-HDL (de $158,8 \pm 37,8$ mg/dl para $99,6 \pm 24,0$ mg/dl, $p < 0,0001$) e triglicerídeos (de

162,8±52,1mg/dl para 133,2±48,2mg/dl, p<0,0001). Por outro lado, houve elevação significativa do HDL-c (de 36,7±9,8 para 39,2±6,2, p=0,027).

Além disso, também, foi evidenciada uma redução do índice de resistência à eritropoetina (de 266,7±18,0 para 212,3±17,4, p=0,001), com redução da dose semanal de eritropoetina (de 8.948,57±2.555,20ui para 7.337,90±2.595,14ui, p=0,003), com manutenção dos parâmetros hematimétricos. Houve redução significativa na pontuação do escore MIS (de 5,7±2,5 para 4,6±2,7, p=0,022), porém não houve alteração no IMC. Também foi observada uma redução que alcançou significância estatística nos níveis séricos de albumina (de 4,3±0,2g/dl para 4,1±0,2g/dl, p=0,005) e elevação dos níveis de TGP (de 16,2±6,4 para 19,4±8,8, p=0,037) (Tabela 6 e Figura 9).

Tabela 6: Resultados com dose de 20mg/dia (GRUPO 2)

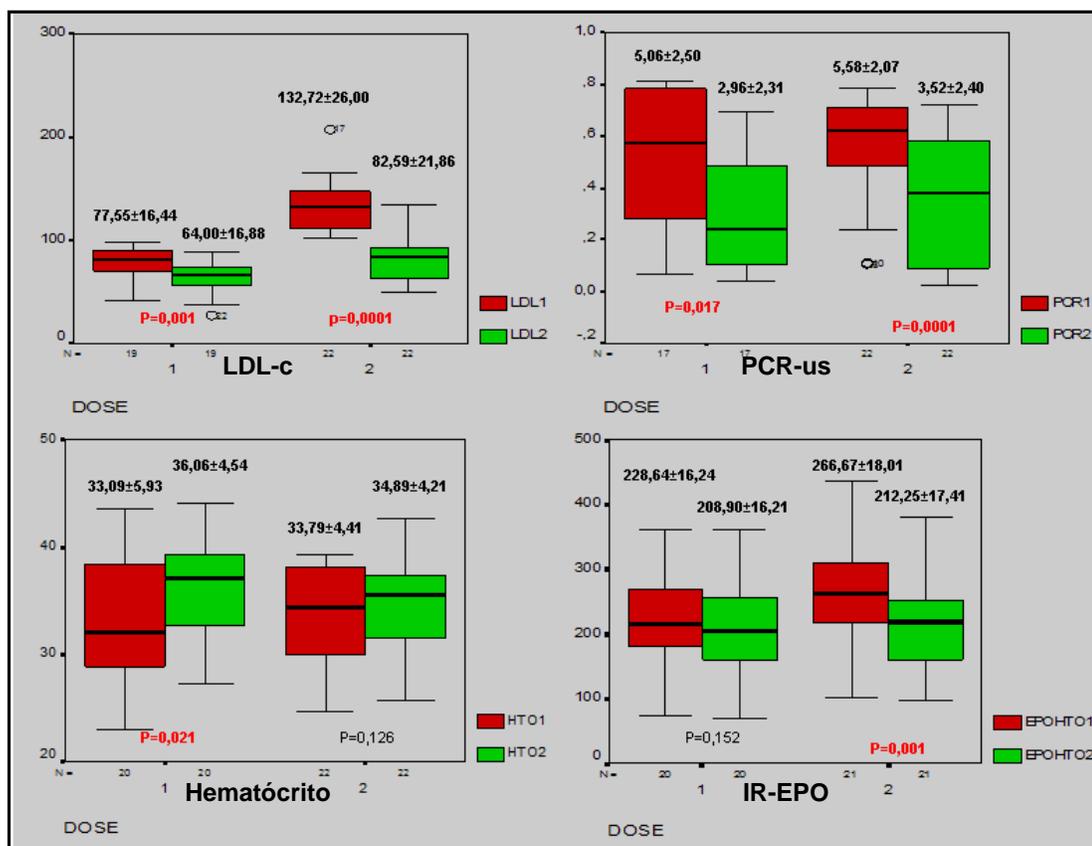
VARIÁVEL	BASAL (N=22)	TRATAMENTO (N=22)	P
CoIT(mg/dl)	195,8±38,7	138,9±26,4	<0,0001
LDL-c(mg/dl)	132,7±26,0	82,59±21,86	<0,0001
HDL-c(mg/dl)	36,7±9,8	39,2±6,2	0,027
nHDL-c(mg/dl)	158,8±37,8	99,6±24,0	<0,0001
TG(mg/dl)	162,8±52,1	133,2±48,2	<0,0001
Hb(g/dl)	10,8±1,4	11,1±1,4	0,237
Htc(%)	33,8±4,4	34,9±4,2	0,126
PCR-us(mg/l)	6,17 (1,04 – 7,85)*	3,75 (0,20 – 7,20)*	<0,0001
IR-EPO	266,7±18,0	212,3±17,4	0,001
EPOs	8.948,57±2.555,20	7.337,90±2595,14	0,003
MIS	5,7±2,5	4,6±2,7	0,022
Alb(g/dl)	4,3±0,2	4,1±0,2	0,005
TGP(mg/dl)	16,2±6,4	19,4±8,8	0,037

Nota: Os valores são expressos como média±DP; P significante se <0,05; *Mediana(range); CoIT: colesterol total; LDL: *Low-density lipoprotein*; HDL-c: *High-density-lipoprotein*; nHDL-c: colesterol não-HDL; TG: Triglicédeos; Hb: Hemoglobina; Htc: Hematócrito; PCR-us: Proteína C-Reativa ultra sensível; IR-EPO: Índice de resistência a Eritropoetina; EPOs: dose semanal de EPO; MIS: Escore de Desnutrição-Inflamação; Alb: Albumina sérica; TGP: Transaminase Glutâmico-Pirúvica; (N): Número de pacientes.

Na comparação entre os grupos, observamos que o Grupo-2 apresentou uma maior redução do LDL-c da ordem de 37,8% (16,3±17,5% vs

37,8±11,7%, $p < 0,0001$) com 63% dos pacientes alcançando a meta de LDL-colesterol menor que 100mg/dl. Quanto aos níveis de PCR-us, houve uma redução de 38,3% equivalente à observada com a dose de 20mg após a hemodiálise (36±49,2% vs 38,3±32,7%, $p = 0,86$).

Figura 9: Comparação entre o antes e o depois do tratamento nos dois grupos.



Nota: Os valores são expressos como média±DP; P significativo se $< 0,05$; LDL-c: *Low-density lipoprotein*; Htc: Hematócrito; PCR-us: Proteína C-Reativa ultra sensível; IR-EPO: Índice de resistência a Eritropoetina. Para cada variável o par de *boxplot* da esquerda representa o GRUPO 1 e o da direita o GRUPO 2. Da mesma forma, o vermelho representa o antes e o verde o depois do tratamento.

Quando se estratifica o risco cardiovascular através dos níveis séricos de PCR-us, observamos que antes do tratamento 76% de todos os pacientes apresentavam níveis séricos de PCR-us acima de 3,0mg/l, o que caracteriza alto

risco segundo a Associação Americana de Cardiologia. Após o tratamento, houve redução para 57% dos pacientes no grupo de alto risco.

Figura 10: Comparação da redução do LDL-c entre os grupos.

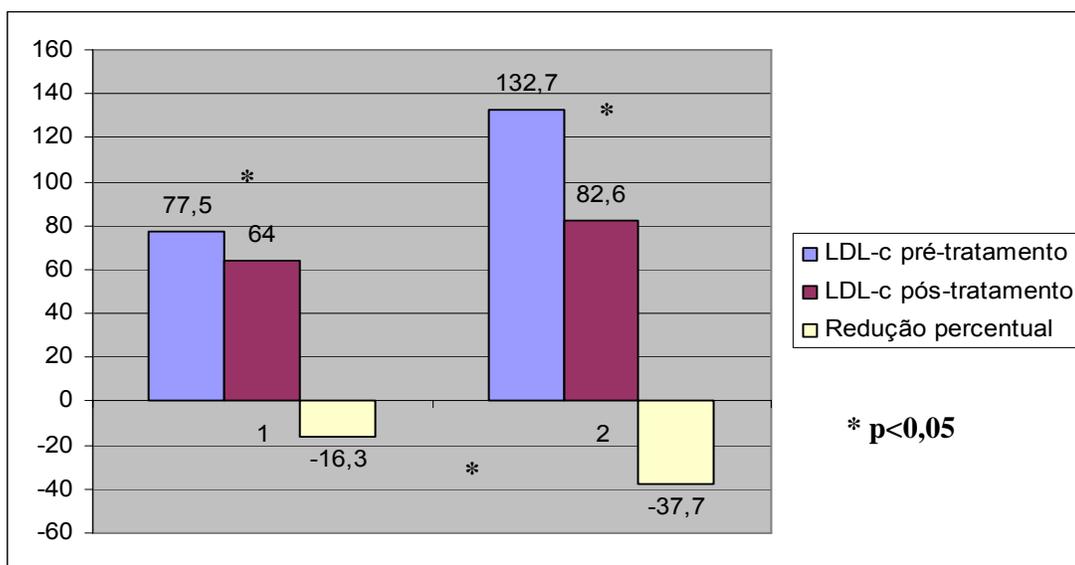
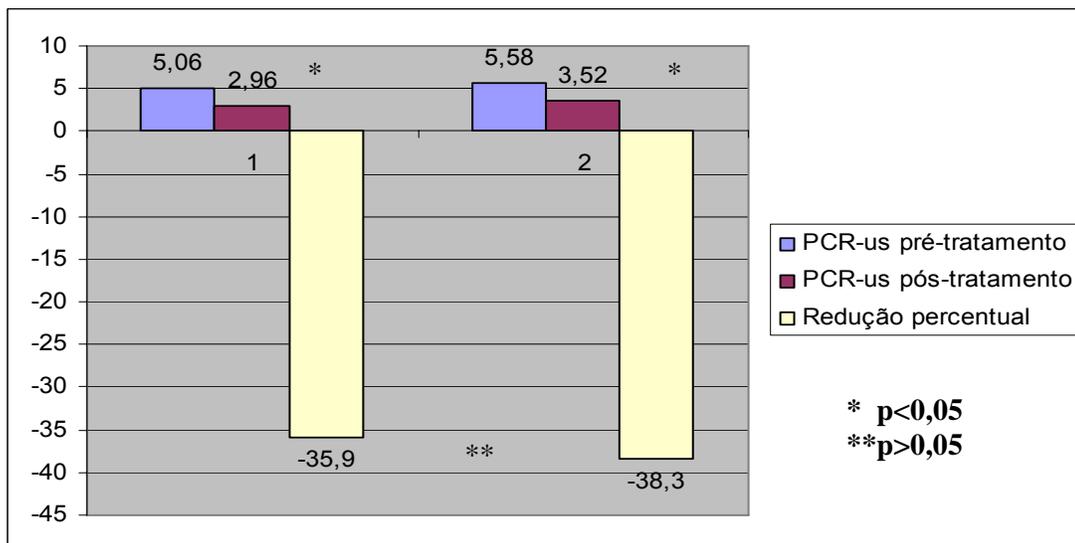


Figura 11: Comparação da redução da PCR-us entre os grupos.



Analisando-se separadamente cada grupo, observamos que no Grupo-1 houve uma redução de 70% para 30% dos pacientes no grupo de maior risco,

enquanto no Grupo-2 houve uma redução de 81,8% para 54,5% dos pacientes (Tabela 7).

Quando dividimos os pacientes segundo níveis de PCR-us abaixo ou acima de 5,1mg/L, observamos que o tratamento com sinvastatina só apresentou impacto significativo, exceto para o LDL-c, nos pacientes com PCR-us basal acima de 5,1mg/L. Nestes pacientes, além da queda dos níveis de PCR-us e LDL-c, houve redução da resistência a eritropoetina ($267,8 \pm 76,0$ vs $210,4 \pm 76,0$, $p < 0,0001$) e elevação dos parâmetros hematimétricos (Hb de $10,4 \pm 1,3$ g/dl vs $11,3 \pm 1,4$ g/dl, $p = 0,002$ e Htc de $32 \pm 4\%$ vs $35 \pm 4\%$, $p = 0,001$) (Tabela 8).

Tabela 7: Distribuição dos pacientes, antes e após o tratamento, segundo níveis séricos de PCRus (Estratificação de risco cardiovascular – American Heart Association)

GRUPO 1 (20mg pós HD)			GRUPO 2 (20mg por dia)		
PCR-us (mg/l)	Pré N(%)	Pós N(%)	PCR-us (mg/l)	Pré N(%)	Pós N(%)
>3,0	14(70%)	6(30%)	>3,0	18(81,8%)	12(54,4%)
3,0-1,0	5(25%)	10(50%)	3,0-1,0	4(18,2%)	4(18,2%)
<1,0	1(5%)	4(20%)	<1,0	-	69(27,3%)

Nota: Os valores são expressos como número de pacientes(%); PCRus: Proteína C-Reativa ultra sensível; Grupo 1: pacientes com LDL basal menor que 100mg/dl e que receberam 20mg de sinvastatina após a diálise; Grupo 2: pacientes com LDL basal maior que 100mg/dl e que receberam 20mg/dia de sinvastatina.

Tabela 8: Efeito da sinvastatina sobre pacientes com PCR-us menor ou maior que 5,0mg/L.

Faixa	PCR-us < 5,1mg/l			PCR-us > 5,1mg/l		
	Antes	Depois	P	Antes	Depois	P
PCR-us(mg/l)	2,7(0,7-4,8)	0,9(0,2-6,9)	0,249	6,7(5,5-8,1)	4,5(0,4-7,2)	<0,0001
LDL-c(mg/dl)	97,3±44,9	71,0±27,6	0,001	111,7±29,6	75,5±18,1	<0,0001
IR-EPO	213,9±75,2	210,8±76,8	0,852	267,8±76,0	210,4±76,0	<0,0001
Hb(g/dl)	11,4±1,8	11,4±1,4	0,964	10,4±1,3	11,3±1,4	0,002
Htc(%)	35±5	35±4	0,850	32±4	35±4	0,001

Nota: Os valores são expressos como média±DP; P significante se <0,05; NS: não significante; LDL: *Low-density lipoprotein*; Hb: Hemoglobina; Htc: Hematócrito; PCRus: Proteína C-Reativa ultra sensível; IR-EPO: Índice de resistência a Eritropoetina.

Analisando-se a cinética do ferro (ferro sérico, ferritina e índice de saturação da transferrina), observamos que não havia diferenças entre os grupos antes do tratamento e que não houve mudanças após o mesmo, exceto para os níveis de ferritina no Grupo-2, onde foi observada uma elevação significativa dos mesmos após o tratamento.

Tabela 9: Cinética do ferro

Comparação entre os grupos			
Variável	Grupo-1	Grupo-2	p
Ferritina (ng/ml)	451,5±331,9	601,3±352,7	0,170
Ferro (µg/l)	65,9±45,4	54,9±30,9	0,375
IST (%)	24,6±13,0	23,4±17,5	0,809

Grupo-1			
Variável	Basal	Tratamento	p
Ferritina (ng/ml)	423,5±313,7	620,1±729,3	0,102
Ferro (µg/l)	68,9±46,8	70,0±31,7	0,896
IST (%)	25,2±13,5	27,7±12,1	0,455

Grupo-2			
Variável	Basal	Tratamento	p
Ferritina (ng/ml)	623,8±346,1	850,9±495,9	0,001
Ferro (µg/l)	54,9±30,9	77,7±40,8	0,065
IST (%)	23,4±17,5	30,3±15,5	0,213

Ao se correlacionar os dados demográficos e nutricionais com os parâmetros laboratoriais basais encontramos: a idade se correlacionou positivamente com o IMC ($R=0,53$, $p<0,0001$) e negativamente com o tempo de diálise ($R=-0,40$, $p=0,009$) e Albumina sérica ($R=-0,37$, $p=0,01$). O tempo de diálise, além da correlação negativa com a idade, se correlacionou com um menor IMC ($R=-$

0,35, $p=0,02$) e menores níveis de hemoglobina e hematócrito ($R=-0,34$, $p=0,02$; $R=-0,32$, $p=0,03$ respectivamente), porém se correlacionou com maior Kt/V ($R=0,33$, $p=0,03$) e maior pontuação no MIS ($R=0,39$, $p=0,01$). O IMC se correlacionou também com maior LDL-colesterol ($R=0,35$, $p=0,02$). A PCR-us se correlacionou com menores níveis de hemoglobina e hematócrito ($R=-0,31$, $p=0,04$; $R=-0,30$, $p=0,05$) e apontou para uma maior resistência a eritropoetina, porém sem alcançar significância estatística ($R=0,30$, $p=0,075$). Também houve correlação dos níveis de PRC-us com os níveis de LDL-colesterol no grupo de pacientes com valores basais menores que 100mg/dl ($R=0,44$, $p=0,04$).

6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro trabalho a avaliar o impacto da sinvastatina em baixa dose sobre os níveis séricos de PCR-us, parâmetros hematimétricos, resistência a eritropoetina (IR-EPO) e sobre parâmetros nutricionais como níveis séricos de albumina, índice de massa corpórea (IMC) e pontuação no Escore de Desnutrição-Inflamação (MIS) em pacientes em hemodiálise com níveis de LDL-colesterol espontaneamente abaixo de 100mg/dl. Além disso, foram comparados os efeitos encontrados neste grupo com os encontrados em um grupo de pacientes com indicação formal de uso de estatina baseado nos níveis séricos de LDL-colesterol.

A baixa dose de estatina utilizada neste trabalho deve-se a falta de evidências na literatura para uso de estatina em pacientes com as características apontadas. Além disso, a meta de LDL-colesterol prevista para pacientes em diálise ainda é 100mg/dl. Assim, trata-se de uma dose exploratória que visa apenas os efeitos pleiotrópicos das estatinas, sobretudo o efeito antiinflamatório, e por isso foi denominada de dose pleiotrópica.

Neste estudo, procurou-se selecionar uma população de pacientes em hemodiálise clinicamente bastante estável. Para isso, foram selecionados pacientes há pelo menos seis meses em programa, sem evidência de processo inflamatório ou infeccioso agudo, com fístula arteriovenosa como acesso, sem uso de drogas

imunossupressoras, dialisando sob as mesmas condições e seguindo as diretrizes vigentes de adequação da diálise e tratamento da anemia.

Pretendia-se, com isso, homogeneizar ao máximo a população estudada e limitar as possíveis causas externas de processo inflamatório. O êxito pode ser evidenciado pela média dos níveis de PCR-us encontrados nesta população de $5,39 \pm 2,24$ mg/l e na ausência de níveis superiores a 10 mg/l sugestivos de macroinflamação (resposta de fase aguda). Do mesmo modo, não foi evidenciada anemia ou desnutrição severas.

CHANG *et al.* (2002) foram os primeiros a demonstrar redução dos níveis de PCR-us com uso de sinvastatina na hemodiálise. Em seu estudo, 62 pacientes em diálise com colesterol total maior que 200 mg/dl foram randomizados para receber sinvastatina 20 mg/dia ou placebo por oito semanas. Foi evidenciada uma redução média de 41% nos níveis de LDL-c e de 47% nos níveis de PCR-us. Vale ressaltar que todos os pacientes tratados receberam 20 mg de sinvastatina e tinham indicação formal de uso.

Neste trabalho, ao avaliar a população como um todo, antes e após o tratamento, foi observada uma redução significativa do LDL-c da ordem de 27,8% e da PCR-us em 37,3%, reduções também bastante expressivas do ponto de vista clínico. Do mesmo modo, houve queda da resistência a eritropoetina e melhora dos parâmetros hematimétricos, alcançando valores, em média, dentro da meta prevista pelas diretrizes de tratamento de anemia na DRC. A redução conjunta dos níveis de PCR-us, LDL-c e resistência a eritropoetina com melhora da anemia apontam para uma diminuição considerável do risco cardiovascular quando avaliado por estas variáveis.

Quanto aos parâmetros nutricionais, não houve mudança na pontuação do escore de desnutrição-inflamação (MIS) ou no IMC. Vale aqui lembrar o curto período avaliado de apenas oito semanas, tempo provavelmente insuficiente para que mudanças nestes parâmetros pudessem ser percebidas. Houve, entretanto, uma inesperada redução de 3,7% nos níveis da albumina sérica. Esta redução alcançou significância estatística provavelmente devido a grande homogeneidade da amostra, porém apresenta-se clinicamente insignificante uma vez que todos os pacientes ainda permaneceram com níveis de albumina dentro da faixa de normalidade.

Sabidamente, a albumina é uma proteína de fase aguda com resposta negativa e se correlaciona inversamente com os níveis de PCR. Porém, no contexto microinflamatório (PCR < 10mg/L), sem ativação da resposta de fase aguda, pode não ser evidenciada uma correlação. Também foi evidenciada uma discreta elevação dos níveis de TGP a ordem de 14% ($17,64 \pm 7,82$ vs $20,52 \pm 9,06$, $p=0,009$) que é esperada na terapia com estatinas, porém insuficiente para causar qualquer disfunção hepática que justificasse a queda da albumina.

Ao dividir a população selecionada segundo os níveis de LDL-c, acima ou abaixo de 100mg/dl, foram encontradas duas populações com características semelhantes, diferindo entre si apenas quanto ao perfil lipídico. Foi observado também que 47,6% dos pacientes apresentavam níveis basais de LDL-c espontaneamente abaixo de 100mg/dl. Contudo, apesar de apresentarem níveis de PCR-us em média elevados ($5,06 \pm 2,50$ mg/L), exibiam parâmetros nutricionais normais (MIS= $5,85 \pm 3,39$, Alb= $4,25 \pm 0,39$ g/dl e IMC= $21,17 \pm 2,93$ Kg/m²), não configurando a presença da síndrome MIA. Este achado demonstra que níveis

freqüentemente baixos de LDL-c, na população em diálise, não é exclusiva de pacientes desnutridos ou sob influência de processo macroinflamatório.

Como já mencionado, por ainda não haver consenso sobre o uso de estatinas em pacientes com LDL-c espontaneamente abaixo de 100mg/dl (Grupo-1), foi optado pela dose exploratória de 20mg de sinvastatina apenas três vezes por semana, dada após a sessão de hemodiálise e, conseqüentemente, em horários variados dependendo do turno de diálise do paciente.

Esta dose visava apenas os efeitos pleiotrópicos das estatinas e não uma maior redução lipídica, porém houve ainda uma redução significativa dos níveis de LDL-c da ordem de 16,27%. Houve, entretanto, uma importante redução de 35,97% nos níveis da PCR-us e elevação dos parâmetros hematimétricos alcançando a meta. Vale ressaltar que 60% dos pacientes deste grupo alcançaram níveis de LDL-c abaixo de 70mg/dl, o que corresponde, na população geral, a uma meta opcional de tratamento intensivo da dislipidemia, reservada para pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica já declarada e com risco muito elevado de novo evento.

Apesar dos baixos níveis de LDL-c alcançados neste subgrupo de pacientes, não evidenciamos complicações clínicas o que sugere uma tolerância semelhante ao da população geral (WATERS *et al.*, 2004). Da mesma forma, os estudos UK-HARP I e II já haviam demonstrado a segurança e boa tolerabilidade do uso de sinvastatina na população em diálise (BAIGENT *et al.*, 2005; LANDRAY *et al.*, 2006).

Na comparação entre os grupos, observamos que o Grupo-2, que usou a dose usual de 20mg/dia de sinvastatina, apresentou uma maior redução do LDL-c da ordem de 37,8% (16,3±17,5% vs 37,7±11,7%, $p<0,0001$) com 63% dos pacientes

alcançando a meta de LDL-colesterol menor que 100mg/dl, efeito com intensidade dose-dependente e similar ao encontrado na população geral (SALTISSI *et al.*, 2002). Quanto aos níveis de PCR-us, houve uma redução de 38,3% equivalente à observada com a dose pleitrópica de 20mg após a hemodiálise ($36\pm 49,2\%$ vs $38,3\pm 32,7\%$, $p=0,86$), apontando para um efeito dose-independente e não relacionado à redução do LDL-colesterol, o que coincide com os dados encontrados na população geral (RIDKER *et al.*, 1999).

No Grupo-2, também foi observada uma redução significativa da resistência à eritropoetina com a manutenção dos parâmetros hematimétricos dentro da meta prevista pela diretriz de tratamento da anemia na DRC. A melhora da resistência à eritropoetina sem uma melhora importante dos parâmetros hematimétricos pode ser explicada por uma redução da dose semanal de eritropoetina necessária para manter níveis hematimétricos, já adequados, estáveis.

Utilizando a estratificação de risco cardiovascular da Associação Americana de Cardiologia para os níveis séricos de PCR-us (PEARSON *et al.*, 2003), observamos que a baixa dose de sinvastatina foi capaz de tirar 40% dos pacientes do grupo de elevado risco cardiovascular ($\text{PCR-us} > 3,0\text{mg/L}$) passando-os para os grupos de risco intermediário e de baixo risco. Por outro lado, apenas 27,3% dos pacientes tiveram seu risco reduzido no grupo com LDL-c maior que 100mg/dl e que recebeu a dose usual de sinvastatina. Esta observação indica um impacto positivo maior no primeiro grupo.

Por outro lado, quando utilizamos como ponto de corte um PCR-us maior ou menor que 5,1mg/L, que seria mais adequado para a população de pacientes em diálise no Brasil (NASCIMENTO *et al.*, 2004), conseguimos um impacto positivo do uso de sinvastatina apenas no grupo de pacientes com PCR-us mais elevado. Nos

pacientes com PCR-us acima de 5,1mg/L observamos, além da redução dos níveis de PCR-us e LDL-c, uma significativa redução da resistência à eritropoetina e melhora dos parâmetros hematimétricos. Observamos, também, que, quando comparamos os dois grupos, há diferença significativa entre os níveis de hemoglobina, hematócrito e resistência a eritropoetina.

Estes dados podem sugerir que, na ausência de outros fatores inflamatórios evidentes, há uma participação importante da microinflamação na resistência à eritropoetina e na anemia na população em diálise e que acaba por predispor esta população à síndrome da anemia cardiorenal.

São possíveis limitações do trabalho: o pequeno número de pacientes incluídos no estudo, a dosagem única de PCR-us, o curto período de acompanhamento e ausência de um grupo placebo.

A primeira relativa ao pequeno número de pacientes incluídos na amostra, o que diminuiria a capacidade de perceber diferenças como estatisticamente significantes. Porém, vale ressaltar que se trata de um estudo que teve a intenção selecionar uma população de pacientes bastante homogênea, evitando a presença de processos inflamatórios outros que não a própria uremia e o tratamento hemodialítico, o que foi conseguido com a adoção de critérios de inclusão rigorosos. A prova disto pode ser evidenciada pela ausência de níveis de PCR-us superiores a 10mg/L freqüentemente vistas em outros trabalhos e que sugerem a ativação de resposta de fase aguda.

A segunda relativa à dosagem única de PCR-us o que poderia não representar o estado inflamatório do paciente, uma vez que seus níveis podem flutuar amplamente durante o período de observação. No entanto, este estudo teve a finalidade de observar o efeito do uso de sinvastatina sobre os níveis de PCR-us em

um período curto de oito semanas, em um grupo de pacientes estáveis e bem acompanhados clinicamente (vistos três vezes por semana durante a sessão de hemodiálise). Esta situação difere bastante da observada em estudos prospectivos de longa duração que pretendem avaliar sobrevida, onde não é possível um controle clínico próximo, estando indicada a dosagem periódica de PCR.

Quanto ao tempo de acompanhamento, as oito semanas mostraram-se suficientes para serem observadas mudanças dos níveis de PCR-us, LDL-c e parâmetros hematimétricos, porém se mostrou insuficiente para que fossem percebidas alterações nos parâmetros nutricionais como IMC e MIS, pois mudanças em ambos demandam bastante tempo, uma vez que se referem à composição corporal.

Por fim, a existência de um grupo placebo sempre trás benefícios, tornando as conclusões mais confiáveis. Entretanto, devido à pequena amostra tornou-se inviável. Por outro lado, os pacientes são os seus próprios controles após o tratamento e a existência de um outro grupo de pacientes com características semelhantes, exceto pelos níveis basais de LDL-c, utilizando uma dose típica de sinvastatina de 20mg/dia e com efeitos já conhecidos, serviu de base para comparação e controle, amenizando a não existência de um grupo controle.

No entanto, este estudo serve apenas de um ponto de partida para estudos maiores visando a melhor elucidação do tema. Neste caso seria útil avaliar em longo prazo o impacto da baixa dose de sinvastatina na incidência de eventos cardiovasculares e sobrevida deste grupo de pacientes.

Com o término e publicação dos dados de dois grandes estudos com objetivos semelhantes em andamento, os estudos SHARP e AURORA, e se confirmado o benefício esperado com o uso de estatinas na diálise, espera-se que

as metas de tratamento atuais sejam reavaliadas, devendo haver redução dos níveis aceitáveis de LDL-c e o surgimento de novas indicações para o uso de estatinas, baseadas não só nos níveis lipídicos mas também nos níveis de PCR-us. Deste modo, acredita-se que o uso de estatinas na diálise seja amplamente difundido e possa-se obter uma redução na inaceitável mortalidade ainda preponderante nesta população.

7. CONCLUSÃO

Podemos tirar as seguintes conclusões deste estudo:

1. A dose “pleiotrópica” de sinvastatina (20mg/pós HD) mostrou-se capaz de reduzir significativamente os níveis de PCR-us no curto prazo de oito semanas de forma equivalente a dose usual (20mg/dia), além de melhorar os parâmetros hematimétricos e induzir uma discreta redução dos níveis de LDL-c.

2. A queda dos níveis de PCR-us sugere uma diminuição do processo microinflamatório que, conjuntamente com a melhora dos parâmetros hematimétricos, apontam para uma redução do risco cardiovascular destes pacientes quando avaliado por estes parâmetros.

3. O uso de sinvastatina em pequenas doses, como a utilizada neste trabalho, mostrou-se bem tolerada e segura, podendo ser uma opção terapêutica para pacientes em hemodiálise com níveis espontaneamente baixos de LDL-c, níveis elevados de PCR-us e anemia não responsiva às medidas usuais.

8. REFERÊNCIAS

ALBERT, M. A. *et al.* Effect of statin therapy on c-reactive protein levels: The pravastatin inflammation / CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. **JAMA**, 286(1): 64-70, 2001.

ALBERTS, A. W. *et al.* Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. **Proc Natl Acad Sci USA**, 77(7): 3957-3961, 1980.

ANAVEKAR, N. S.; PFEFFER, M. A. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. **Kidney Int**, 66(s92): s11-s15, 2004.

ARNAUD, C. *et al.* Statins reduce interleukin-6-induced c-reactive protein in human hepatocytes – New evidence for direct antiinflammatory effects of statins. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 25:1231-1236, 2005.

BAIGENT, C.; LANDRY, M. Study of heart and renal protection (SHARP). **Kidney Int**, 63(s84): s207-s210, 2003.

BAIGENT, C.; LANDRAY, M.; WAREN, M. Statin therapy in kidney disease populations: Potential benefits beyond lipid lowering and the need for clinical trials. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 13: 601-605, 2004.

BAIGENT, 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**, 45(3): 473-484, 2005.

BLACK, S.; KUSHNER, I.; SAMOLS, D. C-reactive protein. **J Biol Chem**, 279(47): 48487-48490, 2004.

BOLOGA, R. M. *et al.* Interleucine-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, 32: 107-114, 1998.

- CHAN, J. Y. W. *et al.* Comprehensive malnutrition inflammation score as a marker of nutritional status in chinese peritoneal dialysis patients. **Nephrology**, 12: 130-134, 2007.
- CHANG, J. W. *et al.* Effects of simvastatin on high-sensitivity c-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, 39(6):1213-1217, 2002.
- CHEUNG, A.K. *et al.* and the Hemodialysis (HEMO) Study. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. **Kidney Int**, 58: 353-362. 2000.
- COLLINS, A. J. *et al.* United Stage Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2006 Annual Data Report. **AJKD**, 49: s1-s296, 2006.
- CORESH, J. *et al.* Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. **J Am Soc Nephrol**, 9(s12): s24-s30, 1998.
- DANESH J. *et al.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. **N Eng J Med**, v.350, p.1387-1397, abril, 2004.
- DERICI, U.; NAHAST, M. Vascular calcifications in uremia: Old concepts and new insights. **Semin in Dial**, 19(1): 60-68, 2006.
- DIKOW, R. *et al.* Increased infarct size in uremic rats: reduced ischemia tolerance? **J AM Soc Nephrol**, 15(6): 1530-1536, 2004.
- EPSTEIN, M.; CAMPESE, V. M. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on renal function. **Am J Kidney Dis**, 45(1):2-14, 2005.
- FELLSTRÖM, B. C.; HOLDAAS, H.; JARDINE, A. G. Why do we need a statin trial in hemodialysis patients? **Kidney Int**, 63(s 84): s204-s206, 2003.
- FELLSTRÖM, B. *et al.* Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients – Design and rationale of the AURORA study. **Curr Control Trials Cardiovasc Med**, 6(9):1-8, 2005.
- FORT J. Chronic renal failure: A cardiovascular risk factor. **Kidney Int**, 68(s99): s25-s29, 2005.
- GRUNDY, S. M. *et al.* for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. **Circulation**, 110: 227-239, 2004.
- GUNELL J. *et al.* Acute-Phase Response Predicts Erythropoietin Resistance in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. **Am J Kidney Dis**, 33(1): 63-72, 1999.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl J Med**, 352:1685-1695, 2005.

HEIMBURGER, O.; STENVINKEL, P. Statin to treat chronic inflammation in dialysis patients – is this feasible? **Perit Dial Int**, 27: 254-257, 2007.

HONDA, H. *et al.* Serum albumin, c-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictor of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. **Am J Kidney Dis**, 47(1):139-148. 2006.

ISEKI, K. *et al.* Serum c-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, 14: 1956-1960, 1999.

ITO, A. *et al.* Novel mechanism for endothelial dysfunction – Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. **Circulation**, 99: 3092-3095, 1999.

JIALAL, I. *et al.* Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive c-reactive protein levels. **Circulation**, 103:1933-1935, 2001.

JIALAL, I.; DEVARAJ, S.; VENUGOPAL, S. K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? **Hypertension**, 44: 6-11, 2004.

KALANTAR-ZADEH K. K. *et al.* A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, 38(8): 1251-1263, 2001.

KALANTAR-ZADEH, K. *et al.* Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. **Kidney Int**, 63: 793-808, 2003.

KETTELER, M. *et al.* Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients. **Clin Exp Nephrol**, 9: 265-270, 2005.

KDOQI – Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis**, 41(4-s3): s1-s91, 2003.

KDOQI – Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis**, 47(5-s3): s1-s145, 2006.

KDOQI – Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy – update 2006. **Am J Kidney Dis**, 48(1-s1): s2-s90, 2006.

KHREISS, T. *et al.* Conformational rearrangement in c-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. **Circulation**, 109: 2016-2022, 2004.

KUMAR, S. *et al.* Anti-inflammatory effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) in peritoneal dialysis patients. **Perit Dial Int**, 27: 283-287, 2007.

KUNDHAL, K.; LOK, C. E. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. **Nephron Clin Pract**, 101: 47-52, 2005.

LANDRAY, M. *et al.* The second united kingdom and renal protection (UK-HARP II) study: A randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. **Am J Kidney Dis**, 47(3):385-395, 2006.

LANGER, A.; ROBINSON, J.G.; JABER, B. Atorvastatin in patients with type 2 Diabetes Mellitus undergoing dialysis. **N Eng J Med**, 353: 1858-1860, outubro, 2005.

LaROSA J.C. *et al.* Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. **N Eng J Med**, 352(14):1425-1435, 2005.

LECHLEITNER M. Non Lipid Related Effects of Statins. **J Clin Basic Cardiol**, 5: 205-208, 2002.

LEVIN, A. *et al.* Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Getting to the heart of matter. **Am J Kidney Dis**, 38(6): 1398-1407, 2001.

LIAO, J. K. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. **Am J Cardiol**, 96(suppl): 24-33, 2005.

LIAO, J. K.; LAUFS, U. Pleiotropic effects of statins. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, 45:89-118, 2005.

LI, J. J.; FANG, C. H. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. **Med Hypotheses**, 62: 499-506, 2004.

LIU, Y. *et al.* Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients – Role of inflammation and malnutrition. **JAMA**, 291(4): 451-459, 2004.

LOWRIE, E. G.; LEW, N. L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. **Am J Kidney Dis**, 15: 458-482. 1990.

LUO Y.*et al.* Changes in Serum Interleukin-6 and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome and their Responses to Simvastatin. **Heart Vessels**, 19: 257-262, 2004.

MÄRZ, W. *et al.* Effects of statins on c-reactive protein and interleukine-6 (The Ludwigshafen risk and cardiovascular health study). **Am J Cardiol** 92: 305-308, 2003.

MASON, J. C. The statins – Therapeutic diversity in renal disease? **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 14: 17-24, 2005.

MASON, P. R. *et al.* Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. **Am J Cardiol**, 96(suppl): 11-23, 2005.

MASON, N. A. *et al.* HMG-coenzyme A reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, 45(1):119-126, 2005.

MENON, V. *et al.* Relationship between c-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis**, 42(1): 44-52, 2003.

MENON, V. *et al.* C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. **Kidney Int**, 68:766-772, 2005.

MOE, S. M. *et al.* Role of Calcification inhibitors in pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). **Kidney Int**, 67: 2295-2204, 2005.

NASCIMENTO, M. M. *et al.* The prognostic impact of fluctuating levels of c-reactive protein in brazilian haemodialysis patients: a prospective study. **Nephrol Dial Transplant**, 19: 2803-2809, 2004.

NISHIKAWA O. *et al.* Effect of Simvastatin on the Lipid Profile of Hemodialysis patients. **Kidney Int**, 56(s71): s219 – s221, 1999.

NISSEN, S. E. *et al.* for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. **JAMA**, 291(9):1071-1080, 2004.

NISSEN S.E. *et al.* Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. **N Eng J Med**, 352: 29-38, 2005.

O'KEEFE JUNIOR J.H. *et al.* Optimal Low-Density Lipoprotein is 50 to 70mg/dl – Lower is Better and Physiologically Normal. **J Am Coll Cardiol**, 43(11): 2142-2146, 2004.

OWEN, W. F.; LOWRIE, E. G. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. **Kidney Int**, 54: 627-636, 1998.

PARFREY P. S.; FOLEY, R. N. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. **J Am Soc Nephrol**, 10: 1606-1615, 1999.

PASCERI V.; WILLERSON J.T. e YETH E.T.H. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. **Circulation**, 102: 2165-2168, 2000.

PEARSON, T. A. *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease – Application to clinical and public health practice. **Circulation**, 107: 499-511, 2003.

PECOITS-FILHO, R.; LINDHOLM, B.; STENVINKEL, P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – The heart of the matter. **Nephrol Dial Transplant**, 17(s11): 28-31, 2002.

RACKI, S. *et al.* C-reactive protein is a strong predictor of mortality in haemodialysis patients. **Renal Failure**, 28(5): 427-433, 2006.

RAY, K. K.; CANNON, C. P. Early time benefit with intensive statin treatment: could it be the pleiotropic effects? **Am J Cardiol**, 96(suppl): 54F-60F, 2005.

RIDKER, P. M. *et al.* Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. **Circulation**, 100: 230-235, 1999.

RIDKER P.M. *et al.* Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. **N Eng J Med**, 344(26):1959-1965, 2001.

RIDKER P. M. *et al.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **N Eng J Med**, 347(20):1557-1565, 2002.

RIDKER P.M. *et al.* Rosuvastatin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Patients with Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Elevated High-Sensitive C-Reactive Protein – Rationale and design of the JUPITER trial. **Circulation**, 108: 2292-2297, 2003.

RIDKER, P. M. *et al.* Relative efficacy of atorvastatin 80mg and pravastatin 40mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70mg/dl and c-reactive protein < 2mg/l - an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. **J Am Coll Cardiol**, 45(10): 1644-1658, 2005a.

RIDKER, P. M. *et al.* for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. **N Engl J Med**, 352: 20-28, 2005b.

SALTISSI, D. *et al.* Safety and efficacy of simvastatin in hypercholesterolemic patients undergoing chronic renal dialysis. **Am j Kidney Dis**, 39(2): 283-290, 2002.

SARNAK, M.J. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. **Am J Kidney Disease**, 41(6): s11-s17, 2003.

SELIGER, S. L. *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. **Kidney Int**, 61:297-304, 2002.

SELIGER, S. L.; STEHMAN-BREEN, C. O. Are HMG-CoA reductase inhibitors underutilized in dialysis patients? **Semin Dial**, 16(3):179-185, maio-junho, 2003.

SELIM, G. *et al.* Inflammation predicts all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. **Prilozi**, 27(1): 133-144, 2006.

SEPULVEDA, J. L.; METHA, J. L. C-reactive protein and cardiovascular disease: a critical appraisal. **Curr Opinion Cardiol**, 20: 407-416, 2005.

SIGRIST, M. *et al.* Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, 21: 707-714, 2006.

SILVERBERG, D. *et al.* The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? **Nephrol Dial Transplant**, 18(s8): viii7-viii12, 2003.

SILVERBERG, D. S. *et al.* Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. **Int Urol Nephrol**, 38: 295-310, 2006.

SHLIPAK M.G. *et al.* Cardiovascular Mortality Risk in Chronic Kidney Disease – Comparison of Traditional and Novel risk Factors. **JAMA**, 293(14): 1737-1745, 2005.

SHURRAW, S.; TONELLI, M. Statins for treatment of dislipidemia in chronic kidney disease. **Perit Dial Int**, 26: 523-539, 2006.

STENVINKEL, P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. **Nephrol Dial Transplant**, 16(s7): 36-40, 2001.

STENVINKEL, P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? **Nephrol Dial Transplant**, 17(s8): 33-38, 2002.

STENVINKEL, P.; ALVESTRAND, A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. **Semin Dial**, 15(5):329-337, set-out, 2002.

STENVINKEL, P. Inflammation in end-stage renal disease – A fire that burns within. **Contrib Nephrol**, 149:185-99, 2005.

STENVINKEL, P. C-ractive protein – does it promotes vascular disease? **Nephrol Dial Transplant**, 21: 2718-2720, 2006.

STENVINKEL, P. Inflammation in end-stage renal disease: the hoden enemy. **Nephrology**, 11: 36-41, 2006.

STOLL, G.; BENDSZUS, M. Inflammation and atherosclerosis – Novel insights into plaque formation and destabilization. **Stroke**, 37: 1923-1932, 2006.

TONELLI, M. *et al.* Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. **Circulation**, 110: 1557-1563, 2004.

TONELLI, M. *et al.* Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. **J Am Soc Nephrol**, 16(12):3748-3754, 2005.

TORNING, J. *et al.* Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: the effects of ramipril, nifedipine and moonidine. **J Am Soc Nephrol**, 7(5): 667-675, 1996.

TORNING, J. *et al.* Hypertrophy of intramyocardial arteriolar smooth muscle cells in experimental renal failure. **J Am Soc Nephrol**, 10(1): 77-83, 1999.

TRIPEPI, G.; MALLAMACI, F.; ZOCCALI, C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. **J Am Soc Nephrol**, 16: s83-s88, 2005.

TSIRPANLIS G.; ALEVYZAKI F.; TRIANTAFYLLIS G. C-Reactive protein: "cutoff" point and clinical applicability, **Am J Kidney Disease**, 46: 368, 2005.

TSIRPANLIS, G. Is inflammation the link between atherosclerosis and vascular calcification in chronic disease? **Blood Purif**, 25(2): 179-182, 2007.

VENUGOPAL, S. K.; DEVARAJ, S.; JIALAL, I. Effect of c-reactive protein on vascular cells: Evidence for a proinflammatory proatherogenic role. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 14: 33-37, 2005.

WANG, A. Y. *et al.* Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. **J Am Soc Nephrol**, 12: 1927-1936, 2001.

WANG, A. Y. *et al.* Association of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and vascular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, 20: 1676-1685, 2005.

WANNER, C. *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 Diabetes Mellitus undergoing hemodialysis. **N Engl J Med**, 353:238-248, julho, 2005.

WATERS, D.D. *et al.* for the TNT steering committee members and investigators.: Treating to new targets (TNT) study: Does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? **Am J Cardiol**, 93: 154-158. 2004.

WEINHOLD, B. RÜTHER, U. Interleukine-6-dependent and -independent regulation of the human c-reactive protein gene. **Biochem J**, 327: 425-429, 1997.

YAO, Q. *et al.* Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. **Minerva Urol Nefrol**, 56(3):237-48, setembro, 2004.

YAVUZ, A. *et al.* Uremic toxins: A new focus on an old subject. **Semin Dial**, 18(3): 203-211, maio-junho, 2005.

YEUN, J. Y. *et al.* C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, 35(3): 469-476, 2000.

9. ANEXOS

ESCORE COMPREENSIVO DE DESNUTRIÇÃO E INFLAMAÇÃO			
(A) História médica do paciente:			
1 – Alteração do peso seco (total da alteração nos últimos 3 meses):			
0	1	2	3
Sem perda ou perda <0,5Kg	Perda entre 0,5 a 1,0Kg	Perda maior que 1,0Kg mas <5%	Perda >5%
2 – Alimentação:			
0	1	2	3
Bom apetite e sem deterioração do padrão alimentar	Algum prejuízo da ingestão de sólidos	Redução moderada a dieta líquida	Dieta líquida hipocalórica a não aceitação
3 – Sintomas gastrintestinais:			
0	1	2	3
Sem sintomas e com bom apetite	Sintomas leves com diminuição do apetite ou náuseas ocasionais	Vômitos ocasionais ou sintomas gastrintestinais moderados	Diarréia ou vômitos frequentes ou anorexia severa
4 – Capacidade funcional:			
0	1	2	3
Capacidade funcional normal, sentindo-se bem	Dificuldade ocasional de deambulação ou sentindo-se cansado frequentemente	Dificuldade em realizar atividades sozinho (como ir ao banheiro)	Acamado ou em cadeira de rodas, com pouca ou nenhuma capacidade funcional
5 – Co-morbidades incluindo o tempo de diálise em anos:			
0	1	2	3
< 1 ano de diálise, sem co-morbidades	1 – 4 anos de diálise, co-morbidades leves (exceto CMM)	>4 anos em diálise ou co-morbidade moderada (incluindo uma CMM)	Múltiplas co-morbidades, alguma severa (2 ou mais CMM)
(B) Exame físico:			
6 – Diminuição ou perda dos estoques de gordura subcutânea (olhos, tríceps, bíceps, tórax):			
0	1	2	3
normal	leve	moderada	severa
7 – Sinais de perda muscular (têmpera, clavícula, ombro, escápula, quadríceps, joelhos, interósseos)			
(C) Índice de massa corpórea (IMC):			
8 – IMC:			
0	1	2	3
IMC>20kg/m ²	18 – 19,99kg/m ²	16 – 17,99kg/m ²	IMC<16kg/m ²
(D) Parâmetros laboratoriais:			
9 – Albumina sérica:			
0	1	2	3
Alb>4,0mg/dl	3,5 – 3,9mg/dl	3,0 – 3,4mg/dl	<3,0mg/dl
10 - TIBC			
0	1	2	3
TIBC>250mg/dl	200 – 249mg/dl	150 – 199mg/dl	<150mg/dl
ESCORE TOTAL : 0 - 30			

CMM (COMORBIDADE MAIOR): Inclui ICCsevera, SIDA, DAC severa, DPOC severa, AVE grave, neoplasia metastática. Modificado de KALANTAR-ZADEH K., 2001.

ATA Nº _____

**ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO CURSO DE MESTRADO EM SAÚDE
BRASILEIRA – UFJF**

Aos trinta dias do mês de julho do ano de 2007, às 14:00h, realizou-se na sala 113 da Faculdade de Medicina da UFJF a defesa da Dissertação de Mestrado, área de concentração em Saúde Brasileira intitulada: **EFEITO DE BAIXAS DOSES DE SINVASTATINA SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NUTRICIONAIS DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE**, do mestrando **Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna**. A Banca Examinadora foi constituída pelo Professor Orientador Doutor Marcus Gomes Bastos, Professor Doutor Leandro Júnior Lucca, Professor Doutor André Avarese de Figueiredo e a Professora Doutora Maria Eugênia Fernandes Canziani. Às 14:00 horas, o Presidente da Banca Examinadora Professor Doutor Marcus Gomes Bastos abriu a sessão, instalou a Banca Examinadora, passando a palavra para o mestrando fazer a exposição oral. A seguir os professores avaliadores apresentaram suas considerações sobre o trabalho apresentado e emitiram a seguinte avaliação: (X) **APROVADO com nota 100**, () **APROVADO COM MODIFICAÇÕES e nota ____** () **NÃO APROVADO**. Nada mais havendo a tratar, eu, MARCUS GOMES BASTOS Presidente da Banca Examinadora, lavrei a presente ata que depois de lida e aprovada será assinada pelos membros da Banca Examinadora e pelo mestrando. Juiz de Fora, 30 de julho de 2007.

Prof. Dr. Leandro Júnior Lucca _____

CPF 46174940063

Prof. Dr. André Avarese de Figueiredo _____

CPF 179797048167

Profª. Dra. Maria Eugênia Fernandes Canziani _____

CPF 583529109-49

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos
Presidente da Banca Examinadora _____

CPF 16802985691

Mestrando Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna _____

CPF 731954134-34

CONFERE COM O ORIGINAL UFJF


Darcília Maria Nagen da Costa
Coordenadora de Ensino do
Mestrado e Doutorado – PPGS/UFJF

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do projeto: “EFEITO DE BAIXAS DOSES DE SINVASTATINA SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NUTRICIONAIS DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE”

Responsáveis: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos (orientador)
Dr. Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna

Endereço e telefones do responsável: Prof. Marcus Bastos (Rua José Lourenço Khelmer 1300/sobreloja – São Pedro – Juiz de Fora, MG - Telefones de contato: (32) 3216-2515 / 3232-2091. **Dr. Paulo G A Suassuna.** R. Tiradentes, 65, Sta Helena, 3216-1567, Cel 9957-1507 (CONTATO)

Endereço e telefone do Comitê de ética em pesquisa do HU-UFJF: Prédio da Biblioteca Central s/nº - Pró-Reitoria de Pesquisa - Campus Universitário da UFJF - Fone: (32) 3229-3784
Horário de funcionamento: 08:00 às 12:00 horas, de segunda à sexta-feira.

Informações ao participante ou responsável:

1. Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar o efeito de baixas doses do medicamento sinvastatina na diminuição da resposta inflamatória crônica presente nos pacientes em hemodiálise e na melhoria dos seus parâmetros hematimétricos e nutricionais.
2. Você será submetido a avaliações laboratoriais de rotina para pacientes em hemodiálise e aplicação de escore de inflamação-desnutrição(MIS) antes e após o período de 08(oito) semanas de tratamento.
3. A medicação sinvastatina é amplamente utilizada para controle dos níveis séricos de colesterol, sendo largamente reconhecido os benefícios do seu uso com redução de mortalidade e complicações cardiovasculares. Trata-se de medicação com mais de uma década de uso, com segurança comprovada e sem efeitos colaterais na doses baixas utilizadas. Os efeitos colaterais mais comuns são dores musculares e alteração do hábito intestinal que regridem completamente com a interrupção do tratamento.
4. A sua participação não envolverá nenhum risco adicional ao tratamento habitual e os pesquisadores não interferirão no decurso do mesmo.
5. Os benefícios que você possivelmente terá com o programa são: Diminuição da resposta inflamatória crônica relacionada a hemodiálise, melhora dos índices hematimétricos, nutricionais e pontuação no escore MIS
6. Você poderá se negar a participar bem como abandonar a pesquisa em qualquer momento, sem nenhuma penalização ou prejuízo de seu tratamento. Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.
7. As informações obtidas durante as avaliações e os exercícios serão mantidas em total sigilo. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser usadas para fins estatísticos ou científicos, não sendo divulgada sua identificação.


Sonia Maria Dias
Coordenadora - CEP-UFJF

8. Você não terá despesas e compensação financeira pela sua participação no estudo. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, não há indenização prevista, porém você terá direito a tratamento médico na instituição.

9. Este termo de consentimento livre e esclarecido encontra-se de acordo com a Res. 196/96 CNS.

Eu, _____, portador do RG nº _____, residente à _____ na cidade de _____ - _____, tel: _____ certifico que, tendo lido as informações prévias e sido suficientemente esclarecido pelos responsáveis sobre todos os itens, estou plenamente de acordo com a realização do estudo, autorizando a minha participação no mesmo, como voluntário.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do paciente/ representante legal

Pesquisador responsável

1ª via – paciente / 2ª via - arquivo


Sonia Maria Dias
Coordenadora - CEP-UFJF



**FUNDAÇÃO INSTITUTO MINEIRO DE ESTUDOS
E PESQUISAS EM NEFROLOGIA**

CNPJ.: 20460069/0001-05

Rua José Lourenço Kelmer, 1300 – bairro São Pedro, Juiz de Fora (MG) – CEP: 36036-330

Juiz de Fora, 20 de julho de 2005

DECLARAÇÃO

DECLARO para os devidos fins, que a Fundação IMEPEN assumirá, parcialmente, os custos do “Efeito de Baixas Doses de Sinvastatina Sobre Marcadores Inflamatórios de Pacientes em Hemodiálise”, desde que o mesmo não receba financiamento pelas agências governamentais ou da Universidade Federal de Juiz de Fora.


Prof. Dr. Marcus G. Bastos
Diretor Executivo,
Fundação IMEPEN


Sonia Maria Dias
Coordenadora - CEP-UFJF

- TÍTULO DO ESTUDO -

“EFEITO DE BAIXAS DOSES DE SINVASTATINA SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NUTRICIONAIS DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE”

Orçamento financeiro detalhado

O estudo supracitado necessita de financiamento apenas para a dosagem pré e pós-tratamento dos níveis séricos de PCRus que será realizada em laboratório comercial. Este recurso está assegurado com o financiamento da Fundação IMEPEN.

Os exames laboratoriais são realizados no laboratório do Hospital Universitário, fazendo parte da rotina de exames trimestral dos pacientes em hemodiálise.

A fundação IMEPEN possui todos os materiais e infra-estrutura necessária para a execução da pesquisa.

Não haverá remuneração do pesquisador.


Sonia Maria Dias
Coordenadora - CEP-UFJF

- TÍTULO DO ESTUDO -

“EFEITO DE BAIXAS DOSES DE SINSTATINA SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NUTRICIONAIS DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE”

Declaração de infra-estrutura necessária

O presente estudo será desenvolvido nas dependências da Fundação IMEPEN (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia), no setor de hemodiálise, localizado na rua Tiradentes nº 75, bairro Santa Helena, na cidade de Juiz de Fora. Este setor possui autorização da Vigilância Sanitária para funcionamento desde 1998.

Contamos nas dependências da clínica de hemodiálise com 2 salas de diálise, sendo uma para pacientes negativos para vírus da hepatite e AIDS e outra para pacientes soropositivos. Este setor possui além das salas de diálise, 1 sala para observação com equipamentos de emergência (desfibrilador, medicamentos, oxigênio, aspirador, reanimador AMBU-BAG e etc), 2 consultórios equipados com maca, aparelho de pressão, estetoscópio, balança, aparelho de MAPA e eletrocardiograma.

A clínica de hemodiálise conta com o apoio do Hospital Universitário da UFJF para casos de urgência e emergência.

Atendemos regularmente uma média de 50 pacientes renais crônicos. Semanalmente são realizadas 180 sessões de hemodiálise, num total de 720 sessões/mês.

Para tanto, contamos com 17 técnicos de enfermagem, 3 enfermeiras, 3 médicos, 1 assistente social, 1 nutricionista e 1 psicólogo, além de 1 residente em Nefrologia.

Declaro que este setor tem condições para desenvolvimento deste projeto, pois possui infra-estrutura adequada, materiais necessários, além de equipe multidisciplinar que dará toda assistência aos pacientes.

Juiz de Fora, 10 de 09 de 2005.

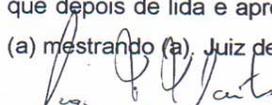

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos
Diretor da Fundação IMEPEN


Sonia Maria Dias
Coordenadora - CEP-UFJF

ATA Nº _____

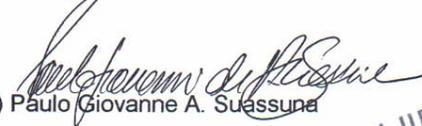
ATA DA QUALIFICAÇÃO DO CURSO DE MESTRADO EM SAÚDE BRASILEIRA – UFJF

Aos nove dias do mês de dezembro do ano de 2005 realizou-se no auditório do NATES da UFJF, a Qualificação do Projeto de Dissertação intitulado: **EFEITO DE BAIXAS DOSES DE SINVASTATINA SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE**, do mestrando **PAULO GIOVANNE DE ALBUQUERQUE SUASSUNA**. A Banca Examinadora foi constituída pelos (as) seguintes professores (as) doutores (as): Professor (a) Orientador (a): Marcus G. Bastos, Professor (a) Doutor (a) Luiz Cláudio Ribeiro e Professor (a) Doutor (a) Sérgio Fernando Ferreira Santos. Às 14:00 horas o (a) Professor (a) Doutor (a) Marcus Gomes Bastos instalou a banca e deu início aos trabalhos, passando a palavra para o (a) mestrando (a) para a exposição oral. A seguir os (as) professores (as) da banca apresentaram suas considerações sobre a qualificação, emitiram a seguinte avaliação: **() APROVADO, (X) APROVADO COM MODIFICAÇÕES () NÃO APROVADO**. Nada mais havendo a tratar, eu, Marcus Gomes Bastos, presidente da banca, lavrei a presente ata que depois de lida e aprovada será assinada pelos membros da Banca Examinadora e pelo (a) mestrando (a), Juiz de Fora, 09 de dezembro de 2005.


Prof. (a) Dr. Sérgio F. F. Santos


Prof. (a) Dr. Luiz Claudio Ribeiro


Prof. (a) Dr. Marcus G. Bastos


Mestrando (a) Paulo Giovanne A. Suassuna

CONFERE COM O ORIGINAL UFJF

Prof. Dr. Luiz Carlos Ferreira de Andrade
Coordenador do Curso de Mestrado e Doutorado
Do PPGS/UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
 PRO-REITORIA DE PESQUISA
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
 36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº 234/2005

Protocolo CEP-UFJF: 653.172.2005 **FR:** 072879 **CAAE:** 0160.0.180.000-05

Projeto de Pesquisa: "Efeito de baixas doses de Sinvastatina sobre marcadores inflamatórios e nutricionais de pacientes em hemodiálise"

Pesquisador responsável: Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora

Sumário/comentários

1) O CEP analisou o Protocolo 653.172.2005, Grupo III e considerou que:

- Justificativa está em conformidade com o objeto de estudo.
- Objetivo tem por meta avaliar os efeitos de baixas doses de Sinvastatina, sobre marcadores inflamatórios e nutricionais de pacientes em hemodiálise.
- Metodologia: O estudo será realizado com 50 pacientes do programa de hemodiálise crônica do centro de diálise HU-UFJF, que serão divididos em 2 grupos:
 O primeiro grupo de pacientes com LDL-Colesterol > que 100mg/dl com indicação clássica de Sinvastatina.
 O segundo grupo de pacientes com LDL-Colesterol < que 100mg/dl, mais com níveis de PCRus elevados e tendo indicação do uso de Sinvastatina.
 Será feitas dosagens antes e após um período de 8 semanas do nível de PCRus, albumina, hemoglobina/hematócrito. Da mesma forma, será calculada a resistência a eritropoetina e aplicado o escore de inflamação-desnutrição, antes e após o tratamento.
- Revisão e referências bibliográficas sustentam o objetivo do estudo.
- Características da população: Pacientes do programa de hemodiálise crônica do centro de diálise do HU/UFJF, em um total de 50 sujeitos.
- Critérios de participação; Aceitação através do TCLE, maior que 18 anos, mais de 3 anos no programa, uso de fístula arteriovenosa como acesso, ausência de neoplasia ou doença auto-imune em atividade, sorologia positiva para vírus C sem sinais de atividade.
 Não existe a citação de riscos e desconfortos ao paciente.
 Quanto aos benefícios espera-se verificar a diminuição da resposta inflamatória crônica presente nos pacientes em hemodiálise medida através dos níveis séricos de PCRus. Também deverá ser observado aumento dos índices hematimétricos e melhoria dos parâmetros nutricionais e da pontuação no escore MIS.
- Orçamento: Não apresenta orçamento detalhado, no projeto consta que os exames de rotinas serão realizados no HU e a dosagem de PCRus será realizada em laboratório comercial e financiado pela Fundação IMEPEM, que arcará com outros materiais e infra-estrutura, necessárias a realização da pesquisa.
- Instrumento de coleta de dados: Através de exames laboratoriais.
- Cronograma está adequado, prevê início do projeto para janeiro/2006.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE: Está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito, com descrição suficiente dos

Sonia Maria Dias
 Coordenadora - CEP-UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

procedimentos, explicitação de riscos, cita a possibilidade de desconfortos, e de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, informa o sujeito da pesquisa sobre reações adversas e quanto forma do sujeito fazer contatos com o pesquisador, cita estar o TCLE com a Res. 196/96 CNS.

- Qualificação do pesquisador: Titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa (Mestrado em Nefrologia).
- Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final da pesquisa.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Situação: Projeto Aprovado.

Juiz de Fora, 15 de dezembro de 2005


Prof. Dra. Sonia Maria Dias
Coordenadora – CEP/UFJF

RECEBI

DATA: ____/____/2005

ASS: _____