

## Doses Intermitentes de Estatina em Pacientes em Hemodiálise com LDL-Colesterol Espontaneamente Baixo

*Intermittent Doses of Statin in Hemodialysis Patients with Spontaneous Low LDL Cholesterol Levels*

Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna e Marcus Gomes Bastos

Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, Núcleo Interdisciplinar de Ensino e Pesquisa em Nefrologia - NIEPEN, Juiz de Fora, MG - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A mortalidade na diálise continua elevada e ocorre principalmente por causas cardiovasculares. A inflamação participa da gênese da aterosclerose acelerada, calcificação vascular, desnutrição e anemia, e tem enorme impacto na sobrevida destes pacientes. As estatinas, através dos seus efeitos pleiotrópicos, podem representar uma opção terapêutica para atenuação do processo inflamatório crônico dos pacientes em hemodiálise.

**Objetivo:** Avaliar os efeitos de uma baixa dose de sinvastatina sobre marcadores inflamatórios, parâmetros hematimétricos e nutricionais de pacientes em hemodiálise.

**Métodos:** Pacientes em hemodiálise clinicamente estáveis foram divididos, segundo os níveis basais de LDL-colesterol, em um grupo com níveis abaixo (Grupo 1) e outro com níveis iguais ou superiores a 100 mg/dl (Grupo 2) e tratados com sinvastatina por oito semanas. O Grupo 1 recebeu apenas 20 mg após cada sessão de diálise (dose intermitente), enquanto o Grupo 2 recebeu 20 mg/dia. Dados laboratoriais, índice de resistência a eritropoetina e parâmetros nutricionais foram obtidos antes e após o tratamento.

**Resultados:** Houve redução significativa e equivalente dos níveis de proteína C-reativa em ambos os grupos ( $35,97 \pm 49,23\%$  vs  $38,32 \pm 32,69\%$ ,  $p=0,86$ ). No Grupo 1 também houve tendência a queda da resistência a eritropoetina ( $228,6 \pm 16,2$  vs  $208,9 \pm 16,2$ ,  $p=0,058$ ) e melhora dos parâmetros hematimétricos (hematócrito:  $33,1 \pm 5,9\%$  vs  $36,1 \pm 4,5\%$ ,  $p=0,021$ ).

**Conclusão:** A dose intermitente mostrou-se tão eficaz quanto a dose usual em reduzir os níveis de proteína C-reativa e resistência a eritropoetina, além de melhorar os parâmetros hematimétricos, apontando para uma importante redução do risco cardiovascular avaliado por esses parâmetros. (Arq Bras Cardiol 2008; 90(2): 114-121)

**Palavras-chave:** Inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases, hemodiálise, inflamação, proteína C-reativa.

### Summary

**Background:** Mortality in dialysis patients remains high and is due mainly to cardiovascular causes. Inflammation has a role in the genesis of accelerated atherosclerosis, vascular calcification, malnutrition and anemia, and a huge impact on the survival of these patients. The pleiotropic effects of statins can be a therapeutic option for reducing chronic inflammatory processes of patients undergoing hemodialysis.

**Objective:** To evaluate the effects of low doses of simvastatin on inflammatory markers, hematimetric and nutritional parameters of patients undergoing hemodialysis.

**Methods:** Clinically-stable patients undergoing hemodialysis were classified according to their baseline LDL-cholesterol levels in two groups: those with levels below 100mg/dl (Group 1) and those with levels equal to or greater than 100mg/dl (Group-2), and were treated with simvastatin during eight weeks. Group 1 received 20mg only after each session of hemodialysis (intermittent dose), whereas Group 2 received 20mg/daily. Laboratory data, erythropoietin resistance index and nutritional parameters were obtained before and after treatment.

**Results:** A significant and equivalent reduction in C-reactive protein levels in both groups was observed ( $35.97 \pm 49.23\%$  vs  $38.32 \pm 32.69\%$ ,  $p=0.86$ ). In group 1, there was also a tendency towards reduced resistance to erythropoietin ( $228.6 \pm 16.2$  vs  $208.9 \pm 16.2$ ,  $p=0.058$ ) and improvement of hematimetric parameters (hematocrit:  $33.1 \pm 5.9\%$  vs  $36.1 \pm 4.5\%$ ,  $p=0.021$ ).

**Conclusion:** Intermittent doses proved to be as effective as the usual dose in reducing C-reactive protein levels and resistance to erythropoietin, besides improving the hematimetric parameters, indicating an important reduction of the cardiovascular risk evaluated by these parameters. (Arq Bras Cardiol 2008;90(2):104-111)

**Key words:** Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; renal dialysis; inflammation; C-reactive protein.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna •

Rua Dr. Jamil Altaf, 132 - Vale do Ipê - 36035-380 - Juiz de Fora, MG - Brasil

E-mail: psuassuna@terra.com.br

Artigo enviado em 18/07/07; revisado recebido em 29/08/07; aceito em 08/10/07.

## Introdução

A despeito da melhora técnica da hemodiálise nas últimas décadas com o advento de máquinas de proporção e osmose reversa, a mortalidade na diálise continua muito elevada, ocorrendo principalmente por causa cardiovascular<sup>1</sup>. Diversos trabalhos têm destacado o papel central que o processo inflamatório crônico presente na hemodiálise desempenha na aterosclerose acelerada e na mortalidade cardiovascular<sup>2-5</sup>. Além disso, a inflamação na diálise participa, direta ou indiretamente, da fisiopatologia da desnutrição, da calcificação vascular e da síndrome da anemia cardiorenal, apresentando grande impacto na sobrevida dos pacientes<sup>6-8</sup>. A causa da inflamação na diálise é multifatorial, porém já está bem demonstrado que a proteína C-reativa (PCR) apresenta forte correlação com hipoalbuminemia, anemia, desnutrição e mortalidade, sendo atualmente considerado, além de marcador, um importante mediador inflamatório relacionado à disfunção/ativação endotelial e à patogênese da aterosclerose<sup>9-15</sup>.

Vários trabalhos observacionais na diálise já evidenciaram importante redução da mortalidade geral e cardiovascular com o uso de estatinas, além de um perfil de segurança adequado, fazendo das estatinas a primeira escolha no tratamento da dislipidemia na diálise<sup>16-18</sup>. Do mesmo modo, já é conhecida a capacidade das estatinas de reduzir os níveis de PCR e a existência de benefício na redução simultânea dos níveis de PCR e LDL-colesterol (LDL-c)<sup>19,20</sup>. No entanto, na população em diálise faltam evidências definitivas do benefício da redução dos níveis de colesterol, de quais seriam as metas e qual o impacto da redução do processo inflamatório crônico com uso de estatinas. Desse modo, existe um hiato de conhecimento sobre a população em diálise, sobretudo na subpopulação que apresenta, concomitantemente, baixos níveis de LDL-c, níveis elevados de PCR, hipoalbuminemia e anemia refratária. Essa subpopulação apresenta taxa de mortalidade extremamente elevada e não apresenta indicação para uso de estatina, uma vez que as diretrizes atuais ainda se baseiam apenas nos níveis séricos de colesterol<sup>18</sup>.

Este trabalho objetiva avaliar os efeitos de doses intermitentes de estatina, que visa apenas seus efeitos pleiotrópicos, sobre marcadores inflamatórios e nutricionais de pacientes em hemodiálise com níveis espontaneamente baixos de LDL-colesterol.

## Métodos

### População estudada e desenho do estudo

O estudo foi realizado com todos os pacientes clinicamente estáveis em programa de hemodiálise pertencente ao centro de diálise do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UJF), e que preenchiam os seguintes critérios de inclusão: aceitação mediante consentimento livre e esclarecido, ter mais de 18 anos, estar há mais de seis meses em programa, ter fístula arteriovenosa como acesso, não ter evidência clínica de processo infeccioso nos últimos três meses, ausência de neoplasia, não apresentar doença auto-imune ou hepatite em atividade e não fazer uso prévio de estatina. O projeto de pesquisa foi revisto e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, dependendo se os níveis basais de LDL-c encontravam-se acima ou abaixo de 100 mg/dl. Esse limite representa a meta atual acima da qual existe indicação formal para o uso de estatina na população em diálise<sup>18</sup>. O grupo de pacientes com LDL-c espontaneamente abaixo de 100 mg/dl foi denominado Grupo 1, enquanto aquele com nível maior ou igual foi denominado Grupo 2. Os pacientes do Grupo 1 receberam a dose de 20 mg de sinvastatina após as sessões de hemodiálise, ou seja, apenas três vezes na semana (dose intermitente). Trata-se de uma baixa dose que visa apenas os efeitos pleiotrópicos e não uma maior redução lipídica. Os pacientes do Grupo 2 receberam a dose usual de 20 mg/dia. O tratamento foi realizado com sinvastatina genérica (Medley Indústria Farmacêutica SA, São Paulo, Brasil) com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Os dados laboratoriais foram colhidos antes e após o período de tratamento, assim como foi calculado o índice de resistência à eritropoetina (IR-EPO) e aplicado o escore de desnutrição-inflamação (MIS). O período de tratamento foi de oito semanas, tempo sabidamente suficiente para observação do efeito da sinvastatina sobre o perfil lipídico e PCR<sup>9</sup>. Foram retirados do estudo paciente que saíram de programa por óbito, transplante, mudança de técnica ou centro, assim como pacientes que perderam o acesso para diálise, pacientes que tiveram processo infeccioso, neoplasia ou se internaram e aqueles que desejaram sair do estudo.

### Adequação da diálise

Todos os pacientes dialisaram sob as mesmas condições, usando capilar de polissulfona (Hemoflow<sup>®</sup> F7 e F8, Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Alemanha), banho de bicarbonato (Farmarin, São Paulo, Brasil), água tratada por osmose reversa (Permutation, Curitiba, Brasil) segundo normas da Anvisa. Todos os pacientes realizavam três sessões de quatro horas por semana, com meta de KT/V > 1.2, conforme diretrizes atuais para adequação da hemodiálise<sup>21</sup>.

### Manejo da anemia

Foram seguidas as diretrizes atuais para tratamento da anemia na doença renal crônica<sup>22</sup>. Todos os pacientes receberam eritropoetina (Hemax<sup>®</sup>, Biossintética, Brasil). A dose inicial prescrita é de 100 ui/kg/semana, sendo ajustada conforme necessidade para alcançar hemoglobina entre 11 a 13 mg/dl e hematócrito entre 33% e 39%. Da mesma forma, todos receberam ferro endovenoso (Noripurum<sup>®</sup>, Altana Pharma AG, Singen, Alemanha) para manter a saturação de transferrina maior que 20% e ferritina >200 ng/ml. A administração de ferro endovenoso foi suspensa na semana anterior à coleta dos dados laboratoriais.

### Dados laboratoriais

Os dados laboratoriais fazem parte da rotina mensal de exames colhidos dos pacientes em programa de diálise, sendo acrescentada a dosagem de proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us). A coleta do sangue foi realizada imediatamente antes da primeira diálise da semana, uma vez que a hemodiálise pode induzir à elevação dos níveis de PCR. O jejum prévio não pôde ser obrigatório em razão dos horários variados dos

turnos de hemodiálise. Todos os exames laboratoriais foram realizados no laboratório do HU-UFJF, exceto a dosagem de PCR-us, realizada em laboratório comercial certificado, porém com soro da mesma amostra. Os dados demográficos e clínicos foram obtidos dos prontuários dos pacientes.

Os níveis de hemoglobina e hematócrito foram obtidos de forma automatizada pelo equipamento Cell-Dyn 3500R do laboratório Abbott (Laboratórios Abbott, Illinois, EUA). A dosagem de albumina sérica e transaminase glutâmico pirúvica (TGP) foi realizada pelo aparelho LabMax 240 (Labtest Diagnostica, Minas Gerais, Brasil) utilizando a técnica do verde de bromocresol e reação cinética de tempo fixo, 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% e linearidade de até 150 mg/l. As taxas lipídicas foram obtidas por dosagem direta por método enzimático do colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos e cálculo do LDL-colesterol (Fórmula de Friedewald).

#### Índice de resistência a eritropoetina

O índice de resistência a eritropoetina (IR-EPO) é representado pela razão EPOs/Hct como descrito por Gunell e cols.<sup>9</sup>, onde EPO representa a média da dose semanal de eritropoetina 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 eritropoetina é definida pelo peso, e o ajuste da dose depende da resposta do paciente com elevação do hematócrito e das metas de tratamento<sup>9</sup>.

#### Escore de desnutrição-inflamação (MIS)

O *Malnutrition-Inflammation Score* (MIS) é um método quantitativo para avaliar a presença e intensidade da síndrome de desnutrição-inflamação (*MIA-Syndrome*) e tem se tornado um instrumento útil na determinação do “status clínico” e como preditor prognóstico. Esse 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 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. Uma pontuação no MIS ≤ 8 indica um estado nutricional normal ou desnutrição leve, uma pontuação de 9-18 indica desnutrição moderada, e maior que 18 pontos indica desnutrição severa. Esse escore apresenta coeficiente de correlação superior a medidas laboratoriais isoladas e a outros escores como AGS<sup>23,24</sup>.

#### Análise estatística

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, com avaliação antes e após tratamento em grupos que podem ser comparados:

o Grupo 2, tratado com uma dose usual de estatina e com indicação formal de uso; e o Grupo 1, tratado com dose e indicação alternativas. 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 expressas como média e desvio padrão, ou porcentagem 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  $p \leq 0,05$ . O *software* utilizado foi SPSS 11.0.

## Resultados

Dos 60 pacientes em hemodiálise no HU-UFJF, 53 preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo. Desses 53 pacientes, 11 tiveram que ser excluídos: três por processo infeccioso agudo, três por saída do programa (diálise peritoneal e transplante), dois por perda de acesso, um por diagnóstico de neoplasia, um por internação e um por desistência. Não houve óbitos durante o estudo.

Os dados demográficos e laboratoriais basais são mostrados na tabela 1. Metade dos pacientes era do sexo masculino. A etiologia mais freqüente da doença renal crônica (DRC) foi glomerulonefrite crônica em 15 pacientes (36%), seguida pela hipertensão arterial sistêmica em 10 (24%). Apenas cinco pacientes eram diabéticos (12%); desses, três pacientes do Grupo 1.

Todos os pacientes estavam no programa há mais de um ano e apresentavam, em média, uma boa adequação da diálise ( $Kt/V \geq 1,2$ ), assim como parâmetros nutricionais adequados (albumina e MIS). Os parâmetros hematimétricos encontravam-se, em média, um pouco abaixo da meta e apresentavam uma resistência moderada a eritropoetina. Os níveis de PCR-us encontrados, com nível máximo de 8,12 mg/l, demonstram o êxito na seleção dos pacientes, com ausência de indícios de ativação de resposta de fase aguda. Também chama a atenção o nível médio de LDL-c próximo à meta de 100 mg/dl.

Ao se dividir os pacientes de acordo com os níveis basais de LDL-c, 20 pacientes (47%) apresentavam níveis de LDL-c espontaneamente abaixo de 100 mg/dl, representando o Grupo 1, enquanto 22 apresentavam níveis basais acima de 100 mg/dl e representaram o Grupo 2. No Grupo 1, a média de LDL-c encontrada foi de  $77,5 \pm 16,4$  mg/dl, enquanto no Grupo 2 foi de  $132,7 \pm 26$  mg/dl, sendo distinto estatisticamente. Exceto os níveis de colesterol total (CoT) e colesterol não-HDL (nHDL-c), as demais variáveis não diferiram entre os grupos, demonstrando homogeneidade intergrupo (tab. 2).

Comparando os pacientes do Grupo 1, antes e após o tratamento com dose intermitente de sinvastatina, observa-se que houve uma queda significativa em 16% para os níveis de LDL-c e em 36% para os níveis de PCR-us. Em contrapartida, houve melhora dos parâmetros hematimétricos e tendência à queda da resistência a eritropoetina (tab. 3).

Tabela 1 – 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 <sup>2</sup> )	15,36	28,53	21,9	3,47
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

Tempo HD - tempo de hemodiálise; Kt/V - índice de adequação de diálise; CoIT - colesterol total; LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL-c - lipoproteína de alta densidade; 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.

Tabela 2 – 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 <sup>2</sup> )	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

Os valores são expressos como média ± DP; P significante se <0,05; \*Mediana(range); Grupo 1 - pacientes com LDL<100 mg/dl; Grupo 2 - pacientes com LDL>100 mg/dl; n - número de pacientes em cada grupo; Tempo HD - tempo de hemodiálise; Kt/V - índice de adequação de diálise; CoIT - colesterol total; LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL-c - lipoproteína de alta densidade; 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.

No Grupo 2, além de uma redução significativa do LDL-c basal em 37%, foi observada uma redução nos demais parâmetros lipídicos. Houve uma importante redução dos níveis de PCR-us em 38%. Foi evidenciada também uma redução da resistência a

eritropoetina com estabilidade dos parâmetros hematimétricos. Houve redução significativa na pontuação no MIS. Nesse grupo, volta a ser observada uma redução significativa nos níveis séricos de albumina e elevação dos níveis de TGP (tab. 4).

Tabela 3 – Resultados com a dose de 20 mg/pós-HD (Grupo 1)

Variável	Basal (n=20)	Tratamento (n=20)	p
ColT (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
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

Os valores são expressos como média ± DP; P significativa se <0,05; \*Mediana(range); ColT - colesterol total; LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL-c - lipoproteína de alta densidade; nHDL-c - colesterol não-HDL; TG - triglicérides; 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.

Tabela 4 – Resultados com dose de 20 mg/dia (Grupo 2)

Variável	Basal (n=22)	Tratamento (n=22)	p
ColT (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
MIS	5,7±2,5	4,62±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

Os valores são expressos como média ± DP; P significativa se <0,05; \*Mediana(range); ColT - colesterol total; LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL-c - lipoproteína de alta densidade; nHDL-c - colesterol não-HDL; TG - triglicérides; 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.

Ao estratificar o risco cardiovascular através dos níveis séricos de PCR-us, observa-se que antes do tratamento 76% dos pacientes de ambos os grupos apresentavam níveis séricos de PCR-us acima de 3,0 mg/l, o que caracteriza alto risco cardiovascular para a população geral segundo a American Heart Association<sup>25</sup>. Após o tratamento, houve uma

redução dessa porcentagem para 57%. Quando analisado separadamente cada grupo, observa-se que no Grupo 1 houve uma redução de 70% para 30%, enquanto no Grupo 2 houve uma redução menor de 81,8% para 54,5% (tab. 5).

Ao dividir os pacientes segundo níveis de PCR-us abaixo ou acima de 5,1 mg/l, ponto de corte brasileiro para a população em diálise<sup>26</sup>, observa-se que o tratamento com sinvastatina só apresentou impacto significativo, exceto para o LDL-c, nos pacientes com níveis basais de PCR-us acima de 5,1 mg/l. Nesses pacientes, além da queda dos níveis de PCR-us e LDL-c, houve redução da resistência a eritropoetina e elevação dos parâmetros hematimétricos (tab. 6).

Ao correlacionar os dados demográficos e nutricionais com os parâmetros laboratoriais basais, verifica-se que 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 (R=0,30, p=0,075).

## Discussão

Este é o primeiro trabalho a avaliar o efeito de uma dose intermitente de sinvastatina sobre os níveis séricos de PCR-us, parâmetros hematimétricos, resistência a eritropoetina e parâmetros nutricionais em pacientes em hemodiálise com níveis de LDL-c espontaneamente abaixo de 100 mg/dl. Além disso, os efeitos encontrados nesses pacientes foram comparados com os encontrados em um grupo semelhante, porém com indicação formal de uso de estatina baseado nos níveis séricos de LDL-c. A dose intermitente de estatina utilizada se deve à falta de evidências definitivas de benefício no uso de estatinas na diálise, sobretudo em pacientes com LDL-c espontaneamente abaixo de 100 mg/dl. Assim, trata-se de uma dose exploratória que visa apenas aos efeitos pleiotrópicos das estatinas, sobretudo o efeito antiinflamatório.

Neste estudo, procurou-se selecionar uma população de pacientes em hemodiálise clinicamente bastante estável, sem evidência de processo inflamatório ou infeccioso agudo, 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 é evidenciado pela média de 5,39±2,24 mg/l dos níveis de PCR-us e na ausência de níveis superiores a 10 mg/l sugestivos de resposta de fase aguda na hemodiálise. Do mesmo modo, não foi evidenciada anemia ou desnutrição severas.

Ao se dividir a população segundo os níveis de LDL-c, foram encontradas duas populações com características bastante semelhantes. Como já mencionado, 47% dos pacientes apresentaram níveis basais de LDL-c espontaneamente abaixo de 100 mg/dl e níveis de PCR-us em média elevados, porém sem configurar a presença da *MIA-Syndrome*<sup>6</sup>, pois exibiam parâmetros nutricionais normais. Esse achado demonstra que os níveis freqüentemente baixos de LDL-c na população em diálise não são exclusivos de pacientes desnutridos ou sob influência de processo macroinflamatório, e sim uma característica dessa população<sup>27</sup>. Sabidamente, o perfil lipídico dos pacientes em hemodiálise é distinto do encontrado na



**Tabela 5 – Distribuição dos pacientes, antes e após o tratamento, segundo níveis séricos de PCRus (Estratificação de risco cardiovascular – American Heart Association)**

PCR-us (mg/l)	Grupo 1 (20 mg pós HD)		Grupo2 (20 mg por dia)		
	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%)

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

**Tabela 6 – Distribuição dos pacientes, antes e após o tratamento, segundo níveis séricos de PCRus (Estratificação de risco cardiovascular – American Heart Association)**

Faixa	PCR-us < 5,1 mg/l			PCR-us >5,1 mg/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

Os valores são expressos como média±DP; p significante se <0,05; NS - não-significante; LDL - lipoproteína de baixa densidade; Hb - hemoglobina; Htc - hematócrito; PCRus - proteína C - reativa ultra-sensível; IR-EPO - índice de resistência a eritropoetina.

população geral e se caracteriza por níveis muito baixos de HDL-colesterol com diminuição do conteúdo de ApoA-1, níveis elevados de triglicerídeos e colesterol não-HDL, e níveis normais a baixos de colesterol total e LDL-colesterol<sup>28</sup>. No entanto, é um perfil altamente aterogênico por apresentar restos da degradação do LDL-colesterol, com presença de IDL-colesterol e partículas densas de LDL-colesterol com aumento do conteúdo de ApoB e ApoC-III. Essas alterações provavelmente ocorrem em razão da diminuição da atividade das lipases hepática e periférica.

Desse modo, os níveis séricos de colesterol na população em diálise não apresentam a mesma correlação com mortalidade cardiovascular evidenciada na população geral<sup>29</sup>. Apesar dessas diferenças, a diretriz atual de tratamento da dislipidemia na doença renal crônica ainda utiliza metas exportadas da população geral, pela falta de trabalhos envolvendo a população em diálise.

Chang e cols.<sup>27</sup> foram os primeiros a demonstrarem 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 se avaliar o Grupo 2, antes e após o tratamento, foi observada uma redução significativa do LDL-c da ordem de 28%, e da PCR-us em 37%, reduções também bastante expressivas do ponto de vista clínico. Também houve queda da resistência a eritropoetina e melhora dos parâmetros hematimétricos, alcançando valores

dentro da meta prevista. A redução conjunta dos níveis de PCR-us, LDL-c e resistência a eritropoetina com melhora da anemia aponta para uma diminuição considerável do risco cardiovascular.

No Grupo 1, a baixa dose de sinvastatina, apesar de visar apenas aos efeitos pleiotrópicos, ainda foi capaz de reduzir de forma significativa os níveis de LDL-c em 16%. Do mesmo modo, observou-se uma redução de 36% nos níveis da PCR-us e elevação dos parâmetros hematimétricos alcançando a meta. Houve apenas uma tendência a queda da resistência a eritropoetina que pode dever-se à pequena amostra. Vale ressaltar que 60% dos pacientes desse grupo alcançaram níveis de LDL-c abaixo de 70 mg/dl, o que corresponde, na população geral, a uma meta opcional de tratamento intensivo da dislipidemia, reservada para pacientes com doença aterosclerótica declarada. Apesar dos baixos níveis de LDL-c alcançados nesse subgrupo de pacientes, não se observou efeito adverso, o que sugere uma tolerância semelhante à da população geral<sup>20</sup>.

Na comparação entre os grupos, observou-se que o Grupo 2 apresentou uma maior redução do LDL-c, da ordem de 37%, com 63% dos pacientes alcançando a meta ( $16,26 \pm 17,51\%$  vs  $37,73 \pm 11,73\%$ ,  $p < 0,0001$ ), além da redução dos demais parâmetros lipídicos, efeito com intensidade dose-dependente e similar ao encontrado na população geral<sup>20</sup>. Quanto aos níveis de PCR-us, houve uma redução de 38% equivalente à observada no Grupo 1 ( $35,97 \pm 49,23\%$  vs  $38,32 \pm 32,69\%$ ,  $p = 0,86$ ), apontando para um efeito dose-independente e não relacionado à redução do LDL-colesterol, o que também coincide com os dados encontrados na população geral<sup>20</sup> (graf. 1 e 2).

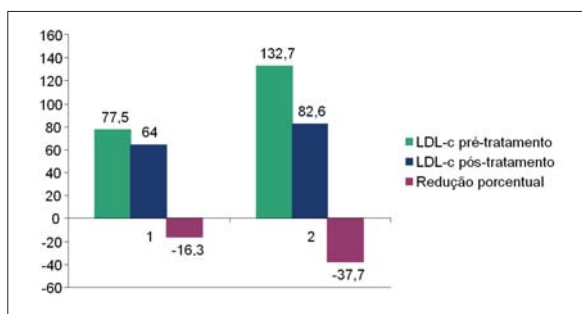


Gráfico 1 - Comparação da redução percentual do LDL-c após tratamento nos dois grupos

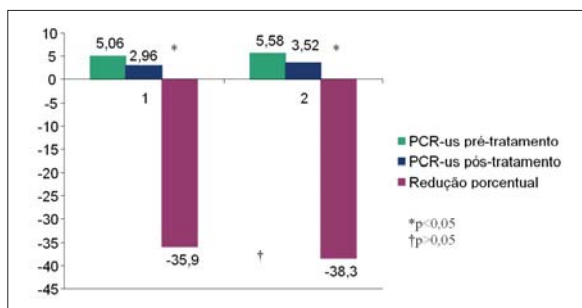


Gráfico 2 - Comparação da redução percentual da PCR-us após tratamento entre os grupos.

No Grupo 2 também foi observada uma redução significativa da resistência a eritropoetina e uma elevação dos parâmetros hematimétricos que, apesar de não ter alcançado significância estatística, foi capaz de colocar os valores dentro da meta prevista. A melhora da resistência a 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.

Quanto aos parâmetros nutricionais, não houve mudança na pontuação do MIS ou no IMC (dado não-mostrado), exceto no MIS do Grupo 2, sugerindo que o período de apenas oito semanas é insuficiente para que mudanças nesses parâmetros pudessem ser percebidas. Houve, entretanto, uma inesperada redução de 3,7% nos níveis da albumina sérica no Grupo 2. Essa redução alcançou significância estatística provavelmente em razão da grande homogeneidade da amostra, porém apresenta-se clinicamente insignificante, uma vez que todos os pacientes mantiveram-se com níveis de albumina dentro da faixa normal. Sabidamente, a albumina é uma proteína de fase aguda com resposta negativa e correlaciona-se inversamente com os níveis de PCR-us. No contexto microinflamatório, contudo, onde não ocorre ativação da resposta de fase aguda, pode não ser evidenciada uma correlação. Também foi evidenciada uma discreta elevação de 14% nos níveis de TGP que é esperada na terapia com estatinas, porém insuficiente para causar qualquer disfunção hepática que justifique a queda da albumina sérica.

Ao utilizar a estratificação de risco cardiovascular da AHA, observa-se que a dose intermitente de sinvastatina reduziu de 70% para 30% o número de pacientes do grupo de elevado risco cardiovascular. No Grupo 2, a redução observada foi menor. Essa observação pode indicar um impacto positivo maior no Grupo 1. Entretanto, quando utilizado como ponto de corte um PCR-us igual a 5,1 mg/l, conseguiu-se um impacto positivo apenas no grupo de pacientes com PCR-us mais elevado. Nos pacientes com PCR-us acima de 5,1 mg/l, além da redução dos níveis de PCR-us e LDL-c, observou-se uma significativa redução da resistência a eritropoetina e melhora dos parâmetros hematimétricos. Esses dados podem sugerir que, na ausência de outros fatores inflamatórios evidentes, há uma participação importante da microinflamação na resistência a eritropoetina e na anemia na população em diálise que acaba por predispor a síndrome da anemia cardiorenal.

Ao correlacionar a PCR-us com os demais parâmetros demográficos e laboratoriais básicos, observou-se correlação com menores níveis hematimétricos e resistência aumentada a eritropoetina. Esse dado corrobora os dados da literatura que demonstram forte influência da inflamação sobre a eritropoiese<sup>9</sup>.

O pequeno número de pacientes incluídos no estudo representa uma limitação, porém vale ressaltar que se teve a intenção de selecionar uma população bastante homogênea, evitando-se 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 dosagem única de PCR-us pode não representar o "status inflamatório" do paciente, uma vez que seus níveis de PCR-us podem flutuar amplamente durante um longo período de observação. No entanto, trata-se de um período curto de oito semanas e em pacientes estáveis e com acompanhamento clínico muito próximo. Essa situação difere bastante da observada em estudos prospectivos de longa duração que pretendem avaliar a sobrevida, onde não é possível um controle clínico próximo, estando indicada à dosagem periódica de PCR. Apesar, contudo, desse curto período ter se mostrado suficiente para se observar mudanças nos níveis de PCR-us, LDL-c e parâmetros hematimétricos, mostrou-se insuficiente para que fossem percebidas alterações no IMC e no MIS, pois mudanças em ambos referem-se à composição corporal.

## Conclusão

O uso de doses intermitentes de sinvastatina mostrou-se capaz de reduzir significativamente os níveis de PCR-us no curto prazo de oito semanas, de forma equivalente à dose usual, além de melhorar os parâmetros hematimétricos e induzir uma discreta redução dos níveis de LDL-c. A queda dos níveis de PCR-us sugere uma diminuição do processo microinflamatório que, conjuntamente à melhora dos parâmetros hematimétricos, aponta para uma importante redução do risco cardiovascular desses pacientes. Assim, pequenas doses de sinvastatina podem representar 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.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento

externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

## Referências

1. Kundhal K, Lok CE. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2005; 101: 47-52.
2. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002; 15 (5): 329-37.
3. Yao Q, Axelsson J, Heimburger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nefrol.* 2004; 56 (3): 237-48.
4. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: a fire that burns within. *Contrib Nephrol.* 2005; 149: 185-99.
5. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology.* 2006; 11: 36-41.
6. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome: the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (s11): 28-31.
7. Ketteler M, Westenfeld R, Schliper G, Brandenburg V. Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2005; 9: 265-70.
8. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol.* 2006; 38: 295-310.
9. Gunell J, Yeun J, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33 (1): 63-72.
10. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Relationship between c-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (1): 44-52.
11. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 766-72.
12. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54: 627-36.
13. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen G. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35 (3): 469-76.
14. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension.* 2004; 44: 6-11.
15. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of c-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005; 14: 33-7.
16. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrerd DJ, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int.* 2002; 61: 297-304.
17. Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, Bragg-Gresham JL, Akiba T, Akizawa T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45 (1): 119-26.
18. NKF-K/DOQI – Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (Suppl 3): S1-S91.
19. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45 (1): 2-14.
20. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, 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.* 2005; 352: 20-8.
21. NKF-K/DOQI – Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy – update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (1 Suppl 1): S13-97.
22. NKF-K/DOQI – Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47 (5 Suppl 3): S1-S145.
23. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38 (8): 1251-63.
24. Chan JYW, Che HI, Lam KMC, Chow K, Chung K, Li K, et al. Comprehensive malnutrition inflammation score as a marker of nutritional status in chinese peritoneal dialysis patients. *Nephrology.* 2007; 12: 130-4.
25. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. *Circulation.* 2003; 107: 499-511.
26. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Quresh AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of c-reactive protein in brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2803-9.
27. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin on high-sensitivity c-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (6): 1213-7.
28. Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Perit Dial Int.* 2006; 26: 523-39.
29. Liu Y, Coresh J, Eustance JA, Longenecker JG, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA.* 2004; 291 (4): 451-9.