DISLIPIDEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

JOSÉ JAYME GALVÃO DE LIMA

Unidade de Hipertensão – Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP

Endereço para correspondência:
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Cerqueira César – CEP 05403-000 – São Paulo – SP

As alterações do metabolismo dos lípides são parte integrante da síndrome urêmica e ocorrem em cerca de 70% dos pacientes com doença renal crônica. O perfil lipídico típico da doença renal crônica difere daquele observado na população geral e caracteriza-se por níveis normais de colesterol total e de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), redução do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) e aumento das partículas ricas em triglicerídeos, como lipoproteína de muito alta densidade (VLDL) e lipoproteína de densidade intermediária (IDL). Esse perfil lipídico apresenta comprovado potencial aterogênico e é provável que desempenhe papel importante na alta prevalência de doença cardiovascular associada à uremia. O mecanismo da dislipidemia da doença renal crônica não é bem conhecido, mas acredita-se que resistência à insulina, aumento do estresse oxidativo e alterações na estrutura e na função das apolipoproteínas sejam os fatores mais importantes. Apesar do grande número de trabalhos sobre o assunto, ainda não existem provas definitivas de que a dislipidemia aumente o risco cardiovascular em renais crônicos e de que o tratamento com estatinas reduza significativamente esse risco. Mesmo com essa ressalva, as diretivas internacionais e nacionais recomendam o uso de estatinas na doença renal crônica, seguindo as mesmas regras observadas para pacientes com doença cardiovascular. Espera-se que estudos, já em curso, especificamente concebidos para avaliar o papel das estatinas na prevenção de eventos cardiovasculares na doença renal crônica possam em breve contribuir para o melhor planejamento terapêutico da doença renal.

Palavras-chave: doença renal crônica, dislipidemia, doença cardiovascular, risco cardiovascular, estatinas.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:60-5)
RSCESP (72594)-1639

INTRODUÇÃO

A dislipidemia ocupa posição peculiar na patogenia da doença renal crônica por três motivos: é freqüente, tem características muito diversas da dislipidemia observada na população geral e seu papel como fator de risco das doenças cardiovasculares ainda é controvertido. Talvez mais importante, o tratamento da dislipidemia com as drogas consideradas eficazes na população geral na prevenção de eventos não produziu resultados conclusivos em urêmicos até o momento. A finalidade deste artigo é revisar esses tópicos.

PREVALÊNCIA

Cerca de 70% dos pacientes com doença renal crônica apresentam algum tipo de dislipidemia[1].

Essas alterações costumam ser observadas desde as fases iniciais da insuficiência renal crônica e tendem a se acentuar à medida que a filtração glomerular declina. Vários outros fatores influenciam a prevalência e também as características dislipidêmicas da doença renal crônica, sendo os mais importantes a idade, a raça, a dieta e a concomitância de condições que favorecem alterações dos lípides, como diabetes, síndrome nefrótica e hipotireoidismo.

CARACTERÍSTICAS

O padrão clássico do perfil lipídico de pacientes com doença renal crônica compreende colesterol total normal ou levemente elevado, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) baixo, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) normal, e colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-colesterol) e triglicerídeos elevados. Esse perfil difere bastante daquele observado na população geral, em que a alteração mais evidente consiste na elevação do colesterol total e do LDL-colesterol. De fato, grandes elevações de LDL-colesterol são relativamente raras em renais crônicos. Por exemplo, em um estudo realizado nos Estados Unidos, a proporção de indivíduos da população geral com colesterol total > 240, LDL-colesterol > 130, HDL-colesterol < 35, triglicerídeos > 200 e lipoproteína(a) [Lp(a)] > 30 foi de, respectivamente, 20%, 40%, 15%, 15% e 15%, enquanto os valores correspondentes em pacientes submetidos a hemodiálise foram de 20%, 30%, 50%, 45% e 30%[2]. Resultados semelhantes foram obtidos em um grupo de pacientes de São Paulo tratados por hemodiálise[3]. Esse perfil lipídico não se restringe a pacientes submetidos a hemodiálise, sendo observado em indivíduos tratados por diálise peritoneal e em renais crônicos em fases iniciais da insuficiência renal. Por outro lado, o padrão associado a transplante renal se aproxima da dislipidemia da população geral, com elevação do colesterol total e da fração LDL.

É importante notar que pacientes com doença renal crônica apresentam também, com grande freqüência, outros tipos de anormalidades do metabolismo lipídico, usualmente não determinados na prática clínica diária e que podem ser relevantes como causa de doenças e de eventos cardiovasculares. As alterações mais marcantes são o aumento de partículas ricas em triglicerídeos (VLDL e lipoproteína de densidade intermediária — IDL) contendo apolipoproteína B (apo B), e de partículas pequenas e densas de LDL e LDL oxidada, todas com potencial aterogênico[4]. As partículas de HDL predominante são as isoformas densas, imaturas, menos eficazes no transporte de colesterol. Essas observações sugerem que, em pacientes com doença renal crônica, os níveis de lípides comumente medidos em clínica podem não servir como parâmetro para aquilatar o verdadeiro risco cardiovascular. Por esse motivo, tem sido proposta a utilização dos níveis da apo B ou, alternativamente, a diferença entre os níveis de colesterol total e de HDL-colesterol (também chamado de colesterol não-HDL), que engloba a maior parte das partículas ricas em apo B[5] para melhor avaliar o risco. No entanto, o valor dessa abordagem como preditora de eventos ainda não foi avaliado prospectivamente em renais crônicos, embora já tenha sido comprovada sua utilidade na população geral[6].

MECANISMO

O conhecimento das causas e mecanismos envolvidos na dislipidemia da doença renal crônica é incompleto. As evidências indicam que os principais distúrbios residem na síntese e no metabolismo das apolipoproteínas. Lípides são insolúveis no meio aquoso e são transportados no plasma ligados a apolipoproteínas, sendo o conjunto chamado de lipoproteínas. Apolipoproteínas não apenas tornam possível o transporte de lípides na circulação, mas também regulam o metabolismo da partícula, determinando o tipo de tecido ao qual a lipoproteína vai se ligar, e funcionam como cofatores das enzimas que agem de forma específica sobre cada tipo de lípide. Na doença renal crônica, como de resto em muitas dislipidemias, as alterações dos níveis plasmáticos observadas decorrem, em grande parte, de modificações da estrutura e/ou da função das lipoproteínas e/ou das enzimas que atuam sobre elas. Essas alterações fazem com que certos tipos de lípides não sejam devidamente metabolizados, permanecendo na circulação por períodos mais prolongados e sofrendo modificações que aumentam seu potencial aterogênico.

Um dos mecanismos envolvidos na dislipidemia da doença renal crônica é a resistência à insulina. Resistência à insulina se associa a aumento da síntese de lipoproteínas ricas em apo B e redução do catabolismo de VLDL[2]. Esses efeitos parecem ser em parte mediados pela inibição de enzimas que removem triglicerídeos de VLDL, lipase lipoprotéica (LPL) e lipase triglicerídica hepática (HTGL). Redução de apo C-II na superfície da molécula da VLDL e o uso de heparina em pacientes tratados por hemodiálise também inibem a LPL e reduzem a remoção da VLDL do plasma. É interessante notar que duas outras condições caracterizadas pela resistência à insulina, diabetes e síndrome metabólica, apresentam perfil lipídico

semelhante ao da doença renal crônica. Oxidação, glicação e outras modificações na estrutura das lipoproteínas e nos seus receptores tissulares contribuem para reduzir a metabolização de lípides. Lipoproteínas modificadas estruturalmente não são reconhecidas pelos seus receptores tissulares e permanecem na circulação por mais tempo, favorecendo a formação de ateroma. Estresse oxidativo, comum em pacientes com doença renal crônica, aumenta a concentração da fração da LDL oxidada, que é particularmente aterogênica. LDL oxidada reduz a síntese de partículas maduras HDL, diminuindo a capacidade de remoção do colesterol dos tecidos. O metabolismo da HDL é também afetado pela inibição da atividade da enzima lecitina colesterol acil transferase (LCAT), necessária para a esterificação do colesterol livre e responsável pelo transporte reverso do colesterol pela HDL para o fígado[7].

Lp(a) é elevada em pacientes renais desde as fases iniciais da insuficiência renal crônica e seus níveis não se alteram significativamente após a instituição da diálise[8]. Por outro lado, transplante renal se acompanha da normalização da Lp(a) na maior parte dos pacientes. Embora as causa não sejam conhecidas, a elevação da Lp(a) na doença renal crônica é em geral atribuída a aumento da síntese.

DISLIPIDEMIA COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Na população geral, dislipidemia é um preditor independente de aterosclerose e de eventos cardiovasculares. Por analogia, pode-se esperar que o mesmo fenômeno aconteça em pacientes com doença renal crônica, uma população em que as doenças cardiovasculares e a dislipidemia são comuns e freqüentemente coexistem no mesmo paciente. De fato, estudos em animais confirmam a associação entre dislipidemia e aterosclerose na uremia[9]. No entanto, em humanos, a maioria dos trabalhos não documentou nenhuma associação significativa entre aumento da dislipidemia e eventos e morte cardiovasculares em renais. Ao contrário, existem relatos de relação inversa entre níveis de colesterol total e mortalidade em pacientes em hemodiálise[4]. Esse aparente paradoxo ainda não tem uma explicação definitiva. Inflamação e desnutrição, comuns na uremia crônica, simultaneamente reduzem o colesterol e aumentam a mortalidade. Tem sido especulado que esse fenômeno poderia explicar o aumento da mortalidade associado a níveis normais ou reduzidos de colesterol em pacientes renais[4]. De fato, quando os pacientes desnutridos e com evidência laboratorial de inflamação são excluídos das análises, observa-se relação positiva entre colesterolemia e mortalidade, semelhante àquela encontrada na população geral[10]. Outra possibilidade é que a dislipidemia da doença renal crônica é diferente da dislipidemia comumente observada na população geral, em que a principal alteração consiste na elevação da LDL, em geral ausente na uremia. No entanto, o potencial aterogênico das alterações observadas na uremia crônica está bem demonstrado experimentalmente e mesmo em pacientes não urêmicos, como os portadores de síndrome metabólica. O mais provável é que a presença de grande número de outros fatores aterogênicos na doença renal crônica torne a dislipidemia relativamente menos importante, comparada aos indivíduos da população geral. A maior parte das investigações em humanos foi realizada em pacientes em fases avançadas da uremia, compreendendo populações em tratamento por diálise crônica, um procedimento que, por si só, causa vasculopatia. São, portanto, necessários estudos longitudinais prospectivos em indivíduos acompanhados desde o início da doença renal crônica para determinar as verdadeiras interações entre dislipidemia e doenças cardiovasculares nesses pacientes.

DISLIPIDEMIA E PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Ao contrário do que acontece com o risco cardiovascular, as evidências indicativas do papel da dislipidemia na progressão da doença renal crônica são mais numerosas e convincentes. Estudos em vários modelos de animais demonstraram que a hipercolesterolemia aumenta a velocidade de progressão da doença renal. Em humanos, a relação entre os níveis de colesterol e LDL e o declínio da filtração glomerular foi documentada em estudos observacionais[2,4]. Mais importante sob o ponto de vista fisiopatológico foi a demonstração da correlação entre o perfil lipídico típico da doença renal crônica (lipoproteínas ricas em apo B e em triglicerídeos e HDL-colesterol reduzido) e a velocidade de progressão da doença renal em pacientes com ou sem diabetes[4]. Finalmente, uma recente meta-análise demonstrou que as estatinas reduzem a proteinúria e a velocidade de progressão da doença renal em pacientes com doença cardiovascular[11].

EFEITO DO TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA COM ESTATINAS SOBRE O PROGNÓSTICO

As estatinas são as principais drogas utilizadas para o tratamento das dislipidemias na popu-

lação geral. Foi provado, de forma convincente, que essas substâncias reduzem significativamente a taxa de colesterol total e de LDL-colesterol e a ocorrência de eventos cardiovasculares importantes, em particular aqueles decorrentes de coronariopatia. Regressão do tamanho e do volume de placas de ateroma nas coronárias também foi documentada em pacientes tratados com uso prolongado de estatinas. No entanto, ainda não se sabe, com certeza, se as estatinas reduzem eventos em renais crônicos. Em pacientes com doença renal crônica estágios 2 e 3 (insuficiência renal leve/moderada), a análise dos resultados dos estudos "Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial" (ASCOT)[12] e "Cholesterol and Recurrent Events" (CARE)[13] sugere que as estatinas exercem efeito pequeno mas significativo na redução da incidência de eventos cardiovasculares. O impacto da redução dos lípides com atorvastatina na incidência de eventos em pacientes com doença renal crônica avançada (estágios 4 e 5) foi avaliada em 1.255 pacientes com diabetes do tipo 2 tratados com hemodiálise no estudo "Deutsche Diabetes Dialyse Studie" (4D)[14] com resultados negativos, apesar da redução significativa e acentuada dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol. Outros autores também observaram que o efeito das estatinas na prevenção de eventos na doença renal crônica está confinado aos indivíduos com insuficiência renal leve/moderada, não beneficiando os pacientes tratados por diálise[15]. Esses resultados sugerem que pacientes com doença renal crônica avançada não se beneficiam do uso de estatinas, mesmo quando os níveis de lípides são reduzidos com o tratamento. Essa conclusão, no entanto, não pode ser considerada definitiva, sendo preciso aguardar os resultados de outros estudos para se ter uma idéia mais clara sobre o problema. Existem várias possíveis explicações para esses resultados negativos. Contrário ao que acontece na população geral, em que uma larga proporção dos pacientes em risco morre de causa coronariana, em renais crônicos em diálise o mesmo não acontece, sendo a morte por infarto responsável por menos de 20% das mortes cardiovasculares[4]. É também possível que muitos desses pacientes já tenham ultrapassado o limite de "resgate" proporcionado pelo tratamento. De fato, considerando a gravidade e a extensão da doença cardiovascular na doença renal crônica estágio V, não é realista esperar, nesses casos, o mesmo grau de benefício auferido pelos indivíduos de risco da população geral. É preciso não esquecer que a dislipidemia da doença renal crônica difere daquela da população geral, e que manobras terapêuticas que funcionam em uma não vão necessariamente funcionar na outra. Talvez seja necessário avaliar nos pacientes com doença renal crônica outros tipos de tratamento dirigidos especificamente para aumentar o HDL-colesterol e reduzir os lípides ricos em apo B, em vez de utilizar drogas que funcionam primariamente para reduzir LDL. Pelo menos três estudos em andamento – "Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events" (AURORA), "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) e "Heart and Renal Protection" (HARP) – podem esclarecer, no futuro próximo, algumas das dúvidas levantadas pelos trabalhos anteriores.

DIRETIVAS PARA O TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pacientes com doença renal crônica compreendem a população de maior risco cardiovascular conhecido, embora ainda não se conheçam totalmente os fatores que determinam essa elevada taxa de risco. Apesar da ausência de prova definitiva da relação causal entre dislipidemia e doença e eventos cardiovasculares na doença renal crônica, a orientação da "National Kidney Foundation"[16] e de outras instituições semelhantes é de considerar a doença renal crônica como equivalente de doença cardiovascular e tratá-la como tal. Isso implica o controle estrito dos níveis de lípides, glicose, pressão arterial e proteinúria com drogas que tenham se mostrado eficazes como redutoras do risco cardiovascular na população geral.

CONCLUSÕES

A maioria dos pacientes renais apresenta dislipidemia. As características dessa dislipidemia diferem da observada na população geral, pois, em vez de níveis elevados de colesterol total e de LDL-colesterol, notabiliza-se pelo aumento dos triglicerídeos, do VLDL-colesterol e do IDL-colesterol, e pela redução do HDL-colesterol. Os mecanismos responsáveis pela dislipidemia da doença renal crônica ainda não são inteiramente conhecidos, mas parecem atuar via modificação da estrutura e da função das apolipoproteínas. A dislipidemia acelera a evolução para insuficiência renal, enquanto as estatinas reduzem a velocidade dessa progressão. Por outro lado, a relação entre dislipidemia e doença e eventos cardiovasculares em humanos com doença renal crônica é controvertida bem como o efeito da redução do colesterol total e do LDL-colesterol com estatinas no prognóstico. Apesar disso, a orientação das diretivas de várias sociedades e instituições é de considerar a doença renal crônica como equivalente de doen-

ça coronariana e tratá-la como tal, até que novos estudos esclareçam definitivamente as complexas relações entre doença renal crônica, dislipidemia e doença e eventos cardiovasculares.

Dyslipidemia in chronic kidney disease

José Jayme Galvão de Lima

Lipid alterations are an integral part of the uremic syndrome, occurring in roughly 70% of patients with chronic kidney disease. Typical lipid profile associated with chronic kidney disease differs substantially from that observed in the general population and is characterized by normal total- and low density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol), reduced high density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol) and increased levels of triglyceride-rich particles, like very low density lipoprotein (VLDL) and intermediate density lipoprotein (IDL). This lipid profile exhibits substantial atherogenic potential and probably plays a significant role in the increased prevalence of cardiovascular disease associated with chronic uremia. The mechanism of the lipid abnormalities observed in chronic kidney disease is not well known but insulin resistance, increased oxidative stress and alterations in the structure and function of apolipoproteins are believed to be involved. In spite of the great number of investigations on the subject, there is still no conclusive proof that dyslipidemia increases the cardiovascular risk of chronic kidney disease patients and that this risk is significantly reduced by statins. However, despite these considerations, national and international guidelines recommend prescription of statins to chronic kidney disease patients following the same rules observed for individuals of the general population with established cardiovascular disease. It is expected that a number of trials, already in course, specifically designed to verify the preventive role of statins on cardiovascular events in chronic kidney disease, would clarify this important subject in near future.

Key words: chronic kidney disease, dyslipidemia, cardiovascular disease, cardiovascular risk, statins.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:60-5)
RSCESP (72594)-1639

REFERÊNCIAS

1. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, Lhotta K, Konig P, Auinger M, et al. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. Kidney Int. 2003;63:S113-S116.
2. Liu J, Rosner MH. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. Semin Dial. 2006;19:32-40.
3. De Lima JJG, Diament J, Gianini SD, Horta PE, Giorgi MC, Krieger EM, et al. Plasma lipid profile and coronary artery disease in Brazilian hemodialysis patients. Intern J Cardiol. 1995;48:163-6.
4. Ritz E, Wanner C. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency. J Am Soc Nephrol. 2006;17(Suppl 3):S226-S230.
5. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Kawasaki K, Taniwaki H, Tabata T, et al. Intermediate-

density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1998;9:1277-84.
6. Lauer MS, Fontanarosa PB. Updated guidelines for cholesterol management. JAMA. 2001;285:2508-9.
7. Kaysen GA. Dyslipidemia in chronic renal disease: causes and consequences. Kidney Int. 2006;70:555-8.
8. De Lima JJG, Maranhão R, Latrilha MCM, Diament J, Romão JE, Krieger EM, et al. Early elevation of lipoprotein(a) in chronic renal insufficiency. Renal Fail. 1997;19:145-54.
9. Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. Am J Nephrol. 2004;24:46-53.
10. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. JAMA. 2004;291:451-9.
11. Sandu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. J Am Soc Nephrol. 2006;17:2006-16.
12. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al., ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-58.
13. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G, Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. Ann Intern Med. 2003;138:98-104.
14. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al., German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005;353:238-48.
15. Holmberg B, Brannstrom M, Bucht B, Crougneau V, Dimeny E, Ekspong A, et al. Safety and efficacy of atorvastatin in patients with severe renal dysfunction. Scand J Urol Nephrol. 2005;39:503-10.
16. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. KDOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003; 47(Suppl 3):I-IV, S1-S91.