

Dislipidemia em pacientes com doença renal crônica

Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease

Luis Alberto Batista Peres¹, Talliane Emanoeli Bettin²

Recebido da Faculdade Assis Gurgacz – FAG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Identificar o perfil lipídico dos pacientes renais crônicos e analisar a prevalência das alterações lipídicas nesses pacientes. **MÉTODOS:** Realizado um estudo retrospectivo em 136 pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) não dialítica atendidos em um único ambulatório. Foram coletados os seguintes dados: sexo, idade, comorbidades, medicações em uso, exame físico e exames laboratoriais. Calculou-se a prevalência das principais dislipidemias e as variáveis foram analisadas por meio das estatísticas descritivas: média aritmética e mediana. Foram utilizados os testes *t* de Student, Mann-Whitney, qui-quadrado e Exato de Fisher. As variáveis foram comparadas entre os grupos com e sem dislipidemia. **RESULTADOS:** A prevalência de dislipidemias foi de 75,7%, sendo a média dos valores de colesterol total (CT) de 179,6±41,0mg/dl, HDL-colesterol de 46,1±12,6mg/dl, LDL-colesterol de 101,7±34,5mg/dl e de triglicérides de 160,0±87,2mg/dl. O grupo com dislipidemia apresentou níveis superiores de triglicérides e inferiores de HDL-colesterol. **CONCLUSÕES:** Observamos elevada prevalência de dislipidemia neste estudo.

Descritores: Dislipidemias; Insuficiência renal crônica; Lipídeos/sangue; Hipolipemiantes/uso terapêutico; Doenças cardiovasculares

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Identify the lipid profile of chronic renal patients and the prevalence of lipid disorders in these patients. **METHODS:** A retrospective study was performed in 136 patients with chronic kidney diseases

(CKD) not dialytic, treated in a unique clinic. The following data were collected: gender, age, comorbidities, medications in use, physical examination and laboratory tests. It has been estimated the prevalence of dyslipidemias and main variables were analyzed through descriptive statistics: arithmetic mean and median. The Student's *t*-tests, Mann-Whitney, chi-square and Fisher exact were used. Variables were compared between groups with and without dyslipidemia. **RESULTS:** The prevalence of dyslipidemias was 75.7%, with an average of the total cholesterol of 179.6±41.0mg/dl, HDL-cholesterol of 46.1±12.6mg/dl, LDL cholesterol of 101.7±34.5mg/dl and triglyceride levels of 160.0±87.2mg/dl. The group with dyslipidemia showed increased levels of triglycerides and lower HDL cholesterol. **CONCLUSIONS:** We observed a high prevalence of dyslipidemia in this study.

Keywords: Dyslipidemias; Renal insufficiency, chronic; Lipids/blood; Hypolipidemic agents/therapeutic use; Cardiovascular disease

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela perda funcional irreversível dos rins causando um desequilíbrio do meio interno, sendo um problema mundial de saúde pública, com mais de 1,8 milhões de pessoas em terapia renal substitutiva no Brasil. Há três modalidades de terapia substitutiva da função renal, hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante renal⁽¹⁻⁴⁾.

Os principais fatores para o desenvolvimento da DRC são: diabetes mellitus, hipertensão arterial, envelhecimento e história familiar de DRC. Atualmente a causa mais frequente é a nefropatia diabética, seguida pela hipertensão arterial e pela glomerulonefrite crônica^(1,4).

A prevalência da DRC vem aumentando e afeta mais de 19 milhões de indivíduos nos Estados Unidos. A principal causa de óbito nesta população é a doença cardiovascular, principalmente nos seus estágios mais avançados. O relacionamento da dislipidemia com a doença cardiovascular é menos claro na população com DRC do que na população geral^(5,6).

Os pacientes portadores de DRC geralmente apresentam alterações bioquímicas e fisiológicas que causam o desequilíbrio no perfil lipídico, essas alterações ocorrem em todos os estágios da DRC. Há aumento dos níveis de triglicérides em 30% a 50% dos pacientes associado à diminuição da atividade da lipase hepática e da lipase lipoprotéica. Ocorre diminuição do HDL-colesterol (HDL-c) e aumento da lipoproteína A. Além disso, existe acúmulo de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c),

1. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Faculdade Assis Gurgacz (FAG). Cascavel, PR, Brasil.

2. Faculdade Assis Gurgacz (FAG), Cascavel, PR, Brasil.

Data de submissão: 03/11/2014 – Data de aceite: 15/11/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Dr. Luis Alberto Batista Peres
Rua Vicente Machado, 2687 – Country
CEP: 85813-250 – Cascavel, PR, Brasil
E-mail: peres@certto.com.br

Trabalho realizado na Faculdade Assis Gurgacz – FAG – Cascavel, Paraná.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

com prevalência da molécula oxidada. As moléculas oxidadas de LDL são capturadas pelas células do sistema imune, macrófagos, originando as células espumosas que contribuem para formação de placas ateroscleróticas. Ainda, a dislipidemia é capaz de danificar as células mesangiais e endoteliais favorecendo a progressão da lesão renal^(2,4,7-14).

O perfil lipídico completo deve ser avaliado periodicamente em pacientes com DRC, com nível de evidência I/grau de recomendação A⁽¹⁵⁾. O mecanismo da dislipidemia na DRC, também chamada de dislipidemia urêmica, não é totalmente 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^(8,11).

Os objetivos do presente trabalho foram levantar dados demográficos, clínicos e laboratoriais com ênfase no perfil lipídico de pacientes renais crônicos em tratamento conservador no Oeste do Paraná.

MÉTODOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da FAG, parecer 253/2012. Realizou-se um estudo retrospectivo em 136 pacientes com DRC atendidos no Ambulatório de Nefrologia do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz que drena pacientes de 25 municípios do Oeste do Paraná. Foram coletados os seguintes dados: sexo, idade, comorbidades, medicações em uso, exame físico e exames laboratoriais: colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c, triglicerídeos (TG), ácido úrico, uréia e creatinina. O estágio da DRC utilizou o critério proposto pelo “*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)*” da *National Kidney Foundation American*. Os critérios de dislipidemia utilizados foram o uso de droga hipolipemiante ou níveis fora da referência do perfil lipídico segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose⁽¹⁶⁾.

A coleta de dados foi realizada entre dezembro de 2012 e março de 2013 e as informações foram armazenadas em banco de dados utilizando o programa Microsoft Excel, sendo dispostas conforme a presença ou não de dislipidemia. Calculou-se a prevalência das principais dislipidemias e as variáveis foram analisadas por meio das estatísticas descritivas: média aritmética e mediana. As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se os testes *t* de Student e Mann-Whitney e as variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e comparadas pelo teste do qui-quadrado ou Exato de Fisher conforme o tamanho da amostra. As variáveis foram comparadas entre os grupos com e sem dislipidemia. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

De acordo com a classificação dos estágios de DRC proposta pelo KDOQI oito (5,9%) pacientes enquadravam-se no estágio I, 24 (17,6%) no estágio II, 77 (56,6%) no III, 22 (16,7%) no IV e cinco (3,7%) no estágio V.

A idade média dos pacientes foi de $61,6 \pm 17,4$ anos, sendo 72 (52,9%) do gênero masculino. A prevalência de dislipidemia

foi de 75,7%, sendo que 35 (25,7%) utilizavam uma estatina ou um fibrato. Quanto à presença de comorbidades, 89 pacientes (65,4%) eram hipertensos e 29 (21,3%) diabéticos, sendo que quatro (2,9%) tiveram um episódio prévio de acidente vascular encefálico e dois (1,5%) apresentaram previamente infarto agudo do miocárdio (IAM). A tabela 1 apresenta os dados clínicos dos pacientes.

Em relação ao perfil lipídico, a média dos valores de CT foi de $179,6 \pm 41,0$ mg/dl, o HDL-c apresentou média de $46,1 \pm 12,6$ mg/dl, o LDL-c de $101,7 \pm 34,5$ mg/dl e os TG de $160,0 \pm 87,2$ mg/dl. A média dos valores da uréia foi de $67,2 \pm 40,2$ mg/dl, da creatinina de $1,81 \pm 0,98$ mg/dl e do ácido úrico de $7,6 \pm 1,9$ mg/dl. O clearance de creatinina apresentou média de $47,8 \pm 22,1$ mg/dl.

Quando avaliamos os pacientes com e sem dislipidemia, os renais crônicos sem dislipidemia além de utilizarem menos medicamentos, apresentavam menor prevalência de comorbidades, entre elas hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio e acidente vascular cerebral (AVC) prévio (Tabela 1). Nos pacientes com dislipidemia constatamos níveis superiores de triglicerídeos e inferiores de HDL-c, diferenças estatisticamente significativas. A média de idade dos dislipidêmicos foi de $63,5 \pm 15,8$ anos, sendo que a dislipidemia foi mais prevalente no sexo feminino, sem diferença estatisticamente significativa. Esses pacientes apresentaram uma frequência maior de diabetes melito. A tabela 2 apresenta estes resultados. Quando comparamos homens com mulheres observamos que o CT, o HDL-c e os TG foram superiores no sexo feminino.

A tabela 3 apresenta estes resultados.

DISCUSSÃO

Avaliamos neste estudo transversal os dados demográficos, clínicos e laboratoriais com ênfase no perfil lipídico de pacientes renais crônicos em tratamento conservador em um único centro. Comparamos as características dos pacientes com e sem dislipidemia. A prevalência de dislipidemia foi de 75,7%, sendo que 25,7% utilizavam uma estatina ou um fibrato. Aproximadamente 65% dos pacientes apresentavam hipertensão arterial e 21% diabetes melito.

Em estudo realizado na mesma localidade na população dialítica no ano de 2010, 39,1% pacientes apresentavam como causa da doença renal crônica o DM e 37,4% a hipertensão arterial⁽⁴⁾. Outros estudos apontam também o diabetes melito e a hipertensão arterial como principais causas de DRC dialítica^(14,17,18).

Dentre as causas de mortalidade a doença cardiovascular é a mais frequente nos pacientes renais crônicos, e a dislipidemia, assim como o estresse oxidativo, redução da síntese de óxido nítrico e alterações do metabolismo do cálcio e do fósforo são fatores que aumentam o risco cardiovascular^(17,19).

As partículas de LDL-c são facilmente oxidadas e contribuem para a formação de lesões ateromatosas e consequentemente aumentam o risco de doença cardiovascular, não estando muito claro na DRC a relação direta dos seus níveis com a aterogênese^(6,19). O estudo baseado no KNHANES (em inglês: *Korean National Health and Nutrition Examination Survey*),

Tabela 1. Dados clínicos dos pacientes renais crônicos em acompanhamento ambulatorial

Variável	Com dislipidemia (n=102)	Sem dislipidemia (n=34)	Valor de p
Idade média±dp (anos)	63,5±15,8	56,2±20,7	
Idade mediana (DI)	65 (54,50-75,00)	61,5 (43,25-72,25)	0,108*
Sexo			
Masculino	50 (49,0%)	22 (64,7%)	0,113†
Feminino	52 (51,0%)	12 (35,3%)	
Comorbidades			
Com comorbidades	74 (72,5%)	24 (70,6%)	0,825†
Sem Comorbidades	28 (27,5%)	10 (29,4%)	
HAS	65 (63,7%)	24 (70,6%)	0,466†
DM	27 (26,5%)	2 (5,9%)	0,011†
IAM prévio	2 (1,9%)	0 (0%)	1,000‡
AVC prévio	4 (3,9%)	1 (2,9%)	1,000‡
Uso de estatina	33 (32,4%)	0 (0%)	<0,001†
Uso de iECA	19 (18,6%)	6 (17,6%)	0,898†
Uso de BRA	31 (30,4%)	6 (17,6%)	0,148†
Uso de BCC	9 (8,8%)	4 (11,8%)	0,737‡
Uso de diurético	30 (29,4%)	11 (32,4%)	0,746†
Uso de BB	31 (30,4%)	6 (17,6%)	0,148†
Uso de insulina	10 (9,8%)	0 (0%)	0,066‡
Uso de hipoglicemiante oral	13 (12,7%)	0 (0%)	0,038‡
Uso de AAS	31 (30,4%)	7 (20,6%)	0,270†
Uso de Clopidogrel	4 (3,9%)	0 (0%)	0,572‡
Sem medicação	69 (67,64%)	34 (100%)	<0,001†

HAS: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; BB: beta-bloqueador; DI: desvio interquartil; *: teste de Mann-Whitney; †: teste de qui-quadrado; ‡: teste exato de Fisher.

Tabela 2. Dados laboratoriais dos pacientes renais crônicos em acompanhamento ambulatorial quando comparamos os pacientes com e sem dislipidemia

Exames laboratoriais (mediana±DI emmg/dl)	Com dislipidemia (n=102)	Sem dislipidemia (n=34)	Valor de p*
Creatinina	1,64 (1,32-2,00)	1,49 (1,35-1,86)	0,640
Clearance de creatinina (ml/min)	42,0 (31,0-57,2)	46,0 (30,27-59,5)	0,736
Colesterol total	177,5 (152,7-209,0)	175,0 (139,5-91,2)	0,267
LDL-colesterol	101,0 (84,7-128,2)	101,5 (79,5-117,0)	0,367
HDL-colesterol	42,0 (35,0-49,0)	51,5 (43,7-60,0)	<0,001
Triglicerídeos	157 (120,7-221,2)	101 (81-125,5)	<0,001

DI: desvio interquartil; *: teste de Mann-Whitney.

Tabela 3. Comparação do perfil lipídico comparando homens com mulheres

Exames laboratoriais	Homens mediana (DI) mg/dl (n=72)	Mulheres mediana (DI) mg/dl (n=64)	Valor de p*
LDL-colesterol	98,7 (68,75-114,5)	104,5 (84,25-129,75)	0,073
HDL-colesterol	43,0 (35,25-49,00)	47,5 (38,25-59,00)	0,008
Colesterol total	167,5 (139,25-189,75)	190,0 (165,25-213,75)	<0,001
Triglicerídeos	129,5 (99,0-171,25)	155,0 (117,5-207,75)	0,036

LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; DI: desvio interquartil; *: teste de Mann-Whitney.

publicado em 2012, avaliou 8.650 pessoas, sendo que a média de LDL-c encontrada foi de 110,6±40mg/dl nos homens e 115,0±32,7mg/dl nas mulheres, o HDL-c foi de 45,6±11,6mg/dl e 50,7±13mg/dl em homens e mulheres, respectivamente. O nível de TG foi de 122mg/dl no sexo masculino e 96mg/dl no feminino⁽²⁰⁾. Em nosso estudo observamos CT, LDL-c HDL-c e TG, de 179, 101, 46 e 160, respectivamente. Estes níveis são satisfatórios segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose.

Vários estudos, entre eles o estudo SHARP (em inglês: *Study of Heart and Renal Protection*), demonstraram que o uso de estatina reduziu eventos cardiovasculares fatais e não fatais e acidente vascular cerebral. Outro dado relevante do estudo SHARP é que a diminuição do risco de doenças cardiovasculares reduz proporcionalmente aos níveis de LDL-C. O estudo coreano baseado nos dados do KNHANES sugere que relação TG/HDL-c é a proporção lipídica mais importante relacionado a DRC na amostra adulta estudada.

Os estudos 4D (em inglês: *Die Deutsche Diabetes dialyse Studie*) e AURORA teste (em inglês: *Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Haemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events*) sugerem que os benefícios com o tratamento da dislipidemia é superior nos pacientes com DRC em estágios iniciais quando comparado com os indivíduos em tratamento dialítico^(6,11).

Uma metanálise com 13 estudos envolvendo 404 pacientes sugeriu um efeito nefroprotetor das medicações hipolipemiantes, entretanto o estudo SHARP não apresentou evidências estatísticas de retardo da progressão da doença renal^(6,21).

O diagnóstico e tratamento das anormalidades lipídicas em pacientes com DRC em tratamento conservador ou em diálise devem ser encorajados, com as limitações dos efeitos adversos das drogas inerentes à função renal comprometida. Porém o impacto do tratamento agressivo nesta população não parece ser tão importante como na população saudável.

Dentre as principais limitações deste estudo incluímos o fato do caráter retrospectivo do mesmo e não conseguir avaliar as dislipidemias em renais crônicos sem tratamento, o que não seria ético. Este estudo abre perspectivas de futuras pesquisas em nossa Instituição.

CONCLUSÕES

Portadores de doença renal crônica apresentam perfil lipídico diferente entre os estágios da DRC e método de tratamento. Esse estudo avaliou o perfil lipídico dos renais crônicos em tratamento conservador, sendo o principal distúrbio a hipertrigliceridemia. Esperamos contribuir com um melhor entendimento da dislipidemia na população de renais crônicos não-dialíticos o que pode gerar estratégias de melhor abordagem terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira De Nefrologia [Internet]. São Paulo: SBN. [citado 2012 Jun 30]. Disponível em <http://www.sbn.org.br/index.php?previna&menu=6>.
2. Pfuetzenreiter F, Hammes JA, Braatz V, Gonçalves AR. Morbidade e

- mortalidade em hemodiálise: importância do seguimento pré-dialítico e da fonte de financiamento. *J Bras Nefrol.* 2007;29(1):19-24.
3. Calado IL, Silva AA, França AK, Santos AM, Salgado Filho N. Nutritional diagnosis of patients undergoing haemodialysis in the city of São Luís (MA), Brazil. *Rev Nutr.* 2009;22(5):687-96.
4. Peres LA, Biela R, Hermann M, Matsuo T, Ann HK, Camargo MT, et al. Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no oeste do Paraná. Uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos. *J Bras Nefrol.* 2010; 32(1):51-6.
5. Omran J, Al-Dadah A, Dellsperger KC. Dyslipidemia in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Cardiorenal Med.* 2013; 3(3):165-77.
6. Peres LA, Matsuo T, Ann HK, Camargo MT, Rohde NR, Uscovich VS, et al. Causas de óbitos em pacientes renais crônicos em programa dialítico. *Rev Bras Clin Med.* 2010;8(6): 1-5.
7. Chacra AP, Diamant J, Forti NA. Classificação das dislipidemias. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2005;15(6):465-9.
8. Batista M, Oliveira CJ de O. Alterações metabólicas. *J Bras Nefrol.* 2004;26(1):15-9.
9. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med.* 2004;19(10):1045-52.
10. Dummer CD, Thomé FS, Veronese FV. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Rev Assoc Med Bras.* 2007; 53(5):446-50.
11. Appel GB, Curhan GC, Sheridan AM. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease not requiring dialysis. UpToDate [Internet]. 2014. [cited 2014 Dec 21]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-in-patients-with-chronic-kidney-disease-not-requiring-dialysis?source=search_result&search=lip+abnormalities+in+patients+with+chronic+kidney+disease&selectedTitle=1%7E150
12. Pignone M, Freeman MW, Rind DM. Treatment of lipids (including hypercholesterolemia) in secondary prevention. UpToDate [Internet] 2013. [cited 2014 Jul 27]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-lipids-including-hypercholesterolemia-in-primary-prevention?source=search_result&search=Treatment+of+lipids&selectedTitle=1%7E150
13. Cases A, Cool E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int Suppl.* 2005;(99):S87-93.
14. Klafke A, Moriguchi E, Barros EJ. Perfil lipídico de pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador, hemodiálise ou diálise peritoneal. *J Bras Nefrol.* 2005; 27(2):116-23.
15. Ferreira SR, Rocha AM, Saraiva JF. Estatinas na doença renal crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(Supl.5):45-9.
16. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Supl. 1):1-20.
17. Takenaka T, Takane H, Kikuta T, Watanabe Y, Suzuki H. Statin improves flow-mediated vasodilation in chronic kidney diseases. *Int J Hypertens.* 2013; 2013:876865.
18. Poudel B, Gyawali P, Yadav AK, Nepal AK, Mahato RV, Jha B, et al. Prevalence of metabolic syndrome in chronic kidney disease: a hospital based cross-sectional study. *J Nepal Health Res Council.* 2013;11(24):208-11.
19. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, Melfa L. Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: effectiveness and safety of statins. *World J Nephrol.* 2012; 1(6):184-94.
20. Kim JY, Kang HT, Lee HH, Lee YJ, Shim JY. Comparison of lipid-related ratios for prediction of chronic kidney disease stage 3 or more in Korean adults. *J Korean Med Sci.* 2012;27(12):1524-9.
21. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001; 59(1):260-9.