

O Papel das Estatinas na Microalbuminúria

D. Severino¹, H.V. Dias², M. F. Roque³, M. C. Esteves³

Núcleo de Diabetes do Hospital Distrital de Santarém (Dra. Maria Cristina Esteves)

1- Interno do Internato Complementar de Cardiologia

2- Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

3- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

Resumo

Introdução: A presença de microalbuminúria é o sinal mais precoce e importante da vasculopatia sistémica que conduz à lesão nos órgãos-alvo. Múltiplos estudos comprovam os efeitos benéficos das estatinas a nível cardiovascular, em parte graças à sua acção na melhoria da função endotelial, na redução da inflamação sistémica e devido ao seu efeito anti-trombótico. O seu uso frequente em doentes com microalbuminúria tem levado vários autores a questionar se esta classe de fármacos poderá ter algum papel na redução da microalbuminúria.

Objectivos: Avaliar o efeito das estatinas sobre a microalbuminúria e a nefropatia e analisar os seus mecanismos de acção.

Métodos: Procedeu-se a uma revisão bibliográfica de publicações sobre o efeito das estatinas na excreção renal de proteínas ou da albuminúria, assim como dos seus mecanismos de acção.

Resultados e Conclusões: A evidência actualmente disponível não permite apoiar o uso incontestável das estatinas na protecção renal, nomeadamente a nível da redução da microalbuminúria. Apesar de ainda não conclusivos, estudos recentes mantêm em aberto a possibilidade de interacção positiva das estatinas no doente com microalbuminúria.

Abstract

Introduction: The presence of microalbuminuria is the earliest sign of significant and systemic vascular disease that leads to injury in target organs. Multiple studies have confirmed the beneficial effects of statins in the cardiovascular system, thanks in part to its action in improving endothelial function, reduction of systemic inflammation and because of its anti-thrombotic effect. Its frequent use in patients with microalbuminuria has led many authors to question whether this class of drugs may have some role in reducing microalbuminuria.

Objectives: To evaluate the effect of statins on microalbuminuria and nephropathy and to analyze their mechanisms of action.

Methods: There has been a review of publications on the effect of statins on renal excretion of protein or albuminuria as well as their mechanisms of action.

Results and Conclusions: The evidence currently available does not support the use of statins in renal protection, particularly in terms of reducing microalbuminuria. Although not yet conclusive, recent studies have kept open the possibility of positive interaction of statins in patients with microalbuminuria.

INTRODUÇÃO

A presença de microalbuminúria é, talvez, o sinal mais importante que marca o início da vasculopatia sistémica que conduz à lesão nos órgãos-alvo nomeadamente, cérebro, coração e rins. Quando presente associa-se a uma mortalidade cardiovascular precoce e a doença renal progressiva permitindo identificar os doentes que necessitam de um tratamento mais rigoroso dos seus factores de risco cardiovascular ⁽¹⁾.

A microalbuminúria é definida como uma excreção urinária de albumina de 30 a 300 mg/dia, estando a sua prevalência na população Europeia e dos Estados Unidos entre os 6 e 10% ⁽²⁾. Múltiplos estudos e artigos de revisão comprovam os efeitos benéficos das estatinas a nível cardiovascular, em parte graças à sua acção na melhoria da função endotelial, na redução da inflamação sistémica, na estabilização da placa de ateroma, no aumento da *compliance* arterial e devido ao seu efeito anti-trombótico ^(3,4).

Devido ao frequente uso das estatinas em doentes com microalbuminúria vários são os autores que têm questionado se esta classe de fármacos poderá também ter efeito a nível renal, nomeadamente na melhoria ou manutenção da taxa de filtração glomerular (TFG) e na redução da microalbuminúria ⁽⁵⁾.

Foi este contexto que nos motivou para realização deste trabalho onde tentaremos rever o papel das estatinas no tratamento de doentes com microalbuminúria.

DISCUSSÃO

A Importância Clínica da Microalbuminúria

Actualmente considera-se que a microalbuminúria reflecte um estado de disfunção endotelial generalizada. Além disso, a microalbuminúria encontra-se frequentemente associada a outros factores de risco para as doenças cardiovasculares, nomeadamente estados de insulino-resistência, dislipidémia, hipertensão e obesidade ⁽⁵⁻⁷⁾.

Estudos recentes sugerem que a microalbuminúria tem influência no prognóstico das doenças cardiovasculares. Um estudo envolvendo 1500 doentes hipertensos, não diabéticos, mostrou que a microalbuminúria é não só um preditor de futura hipertensão, como também estava associada a uma maior progressão da doença hipertensiva num espaço de 3 anos ⁽⁸⁾.

Correspondência:

Davide Severino
Hospital Distrital de Santarém
Avenida Bernardo Santarém
2005-177 Santarém
Tl.m.: +351 918884238
Fax: +351 243300296
E-mail: davideseverino8@gmail.com

No doente diabético, a microalbuminúria é um factor conhecido para a progressão da nefropatia diabética. Além de representar uma fase precoce da lesão renal, pode mesmo ser considerada, em indivíduos pré-diabéticos, a par de características como a insulinoresistência, a hipertensão arterial e a dislipidémia um marcador de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 ⁽⁷⁾.

Importa salientar que para além da microalbuminúria interagir com outros factores de risco cardiovascular, ela própria apresenta uma relação directa com a mortalidade e morbidade renal e cardiovascular. A presença de microalbuminúria *per se* duplica o risco de eventos cardiovasculares em doentes diabéticos tipo 2. Verifica-se também a existência de uma relação linear entre o aumento da excreção de proteínas na urina e a probabilidade de acidentes vasculares cerebrais e de enfarte agudo do miocárdio ^(2,9).

As Estatinas e a Nefropatia

Nos últimos anos vários são os modelos que apoiam o efeito benéfico das estatinas na progressão da doença glomerular. Se alguns desses modelos mostram uma melhoria da função renal e inclusive uma regressão das lesões histológicas, outros constataam uma redução da inflamação e da proliferação celular, da creatinina e da albuminúria ⁽⁹⁾.

Os mecanismos subjacentes a estes efeitos protectores (Quadro I), os quais são independentes do efeito hipolipemiante, devem-se aos efeitos das estatinas na função endotelial, nas células mesangiais e sobre alguns mediadores da própria lesão renal ^(5,10).

Como consequência, verifica-se que as estatinas condicionam uma redução da produção de produtos intermédios do metabolismo do colesterol denominados de isoprenóides. Estes, são proteínas celulares que exercem uma função de indutores de factores de transcrição nucleares responsáveis por estímulos proliferativos a nível nas células mesangiais, que controlam a apoptose e as respostas vasculares hemodinâmicas ^(10,11).

Concomitantemente, as estatinas têm a capacidade de reduzir o ambiente pró-inflamatório subjacente à progressão da doença glomerular ao diminuir a expressão de várias citocinas pró-inflamatórias como o factor de crescimento de granulócitos e o Factor de Crescimento Transformante β (TGF- β), que potenciam as alterações proliferativas pró-escleróticas a nível do glomérulo renal ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Quadro I - Efeitos renais das estatinas (adaptado de Amann, et al).

Nas células renais
Efeitos anti-proliferativos sobre as células mesangiais
Efeito protector sobre os podócitos (anti-apoptose, preservação da função de barreira e protecção do citoesqueleto)
Efeitos anti-fibróticos através da inibição do TGF- β e da produção da matriz extra-celular

A nível dos podócitos, as estatinas parecem conseguir estabilizar o seu citoesqueleto e potenciar a sua função de barreira, exercendo igualmente efeitos anti-apoptóticos ^(14,15).

No endotélio vascular as estatinas parecem condicionar uma mudança no mesmo ao alterar o seu perfil de endotélio predominantemente pró-trombótico para um principalmente vasodilatador e anti-agregante, devido ao seu efeito estimulador sobre a sintetase do óxido nítrico ^(14,16).

Os Efeitos das Estatinas na Microalbuminúria

Alguns estudos experimentais mostraram que as estatinas são fármacos com efeito renoprotector. Contudo, quando analisadas no Homem, os resultados contradizem-se. Alguns artigos publicados defendem uma diminuição da albuminúria em doentes com Insuficiência Renal Crónica em estadio avançado e na microalbuminúria em doentes com Diabetes Mellitus Tipo 2, enquanto outros não revelaram qualquer efeito ou mostram mesmo um agravamento da albuminúria ⁽¹⁷⁻²¹⁾. Na análise dos diferentes estudos encontramos várias variáveis que impedem a interpretação correcta dos dados e a sua extrapolação para a prática clínica. Muitos destes estudos avaliam a proteinúria e não a microalbuminúria, outros incluem patologias renais tão variadas como a Nefropatia por IgA, a Glomerulonefrite Membranosa e a Diabetes Mellitus tipo 2. Além do mais, a dose de estatinas usadas nos vários ensaios são muito dispare e o método usado para a detecção e definição de microalbuminúria também não é consensual ^(22,23).

Existem no entanto alguns estudos que pela sua estrutura e organização devem ser considerados e que passaremos a comentar.

Uma meta-análise de 15 estudos publicada em 2006, sugere que seis meses após o início de terapêutica com estatinas, existe uma redução estatisticamente significativa na albuminúria e proteinúria ⁽²³⁾.

No entanto, o estudo observacional *cohort* PREVEND e o estudo randomizado PREVEND-IT, não mostraram benefícios renais na toma de estatinas durante 4 anos em doentes com albuminúria entre os 15-300mg/dia, com Pressão Arterial inferior a 160/100 mmHg sem qualquer terapêutica anti-hipertensora, e com perfil lipídico dentro dos parâmetros considerados normais. O estudo observacional revelou até um aumento da albuminúria, nomeadamente naqueles que tomavam estatinas há mais anos e em maior dose. Porém,

Sobre o sistema regulador da doença renal
Efeitos anti-proliferativos
Efeitos imuno-modeladores
Efeitos hemodinâmicos devido a mecanismo vasodilatadores
Efeitos anti-oxidantes

(Legenda: TGF- β – Factor de Crescimento Transformante β)

este aumento não se associou a alterações estatisticamente significativas na TFG^(24,25).

Também o estudo ESPLANADE, publicado em 2010, não revelou nenhum efeito na proteinúria em doentes a tomar estatinas e antagonistas dos receptores da angiotensina II^(26,27). Recentemente, os estudos prospectivos PLANET I e PLANET II que avaliaram os efeitos na proteinúria e função renal da rosuvastatina 10 e 40 mg e da atorvastatina 80 mg mostraram que a atorvastatina na dose 80 mg/dia reduzia a proteinúria em 20%, enquanto que a rosuvastatina nas duas dosagens não mostrou qualquer efeito sobre o mesmo parâmetro. De salientar, também, que ao contrário da rosuvastatina, a atorvastatina não influenciou negativamente a função renal nestes doentes⁽²⁸⁾.

CONCLUSÃO

A microalbuminúria é hoje vista como um sinal de disfunção generalizada do endotélio, mais do que a tradução de uma patologia glomerular, assumindo uma grande importância no prognóstico e na terapêutica das doenças cardiovasculares. Face aos dados actualmente disponíveis, podemos concluir que não existe evidência significativa que apoie o uso incontestável das estatinas na protecção renal, nomeadamente a nível da redução da microalbuminúria. As discrepâncias de resultados entre os vários artigos podem ser explicadas pelas diferenças entre o tipo de doentes inseridos nos estudos, o tipo de estatina, a dosagem utilizada e o tipo de estudo efectuado. Porém, naqueles que demonstram algum efeito renal, esse mesmo efeito não é, na maioria dos casos estatisticamente significativo, e parece antes resultar de falha na optimização terapêutica para controlo das suas patologias de base. Deste modo, apesar da evidência disponível não ser suficiente, estudo recentes como o PLANET I e II mantêm em aberto a possibilidade de interacção positiva entre as estatinas e a microalbuminúria sendo, no entanto, necessária a existência de mais estudos randomizados para comprovar tal associação.

BIBLIOGRAFIA

- Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 806-12.
- Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminúria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 986-93.
- Dias P, Silva J, Silva N, Alexandrino M, Moura J. Estatinas e microalbuminúria. *Medicina Interna.* 2003; 10: 101-9.
- Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1-10.
- Amann K, Benz K. Statins-beyond lipids in CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 407-10.
- Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminúria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 986-93.
- Hillege HL, Janssen WM, Bak A et al. Microalbuminúria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249: 519-26.
- Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation.* 2005; 111:1370-76.
- Menne J, Chatzikyrkou C, Haller H. Microalbuminúria as a risk factor: the influence of renin-angiotensin system blockade. *J Hypertens.* 2010; 28: 1983-94.
- Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 74: 571-6.
- Yoshimura A, Inui K, Nemoto T et al. Simvastatin suppresses glomerular cell proliferation and macrophage infiltration in rats with mesangial proliferative nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 2027-39.
- Park YS, Guijarro C, Kim Y et al. Lovastatin reduces glomerular macrophage influx and expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA in nephrotic rats. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 190-94.
- Bussolati B, Deregibus MC, Fonsato V et al. Statins prevent oxidized LDL-induced injury of glomerular podocytes by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-signaling pathway. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1936-47.
- Zhou MS, Schuman IH, Jaimes EA et al. Renoprotection by statins is linked to a decrease in renal oxidative stress, TGF-beta, and fibronectin with concomitant increase in nitric oxide bioavailability. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 295: F53-59.
- Shibata S, Nagase M, Fujita T. Fluvastatin ameliorates podocyte injury in proteinuric rats via modulation of excessive Rho signaling. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 754-64.
- Zhou MS, Jaimes EA, Raji L. Atorvastatin prevents end-organ injury in salt-sensitive hypertension: role of eNOS and oxidant stress. *Hypertension.* 2004; 44: 186-90.
- Krishnamoorthy KM, Nair K. Role of statins in acute coronary syndromes. *Acta Cardiol.* 2004; 59: 547-53.
- Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2249-57.
- Rabelink AJ, Hene RJ, Erkelens DW, et al. Partial remission of nephritic syndrome in patient on long-term simvastatin. *Lancet.* 1990; 335:1045-46.
- Tonolo G, Melis MG, Formato M et al. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care.* 1997; 20:1891-95.
- Sorof J, Berne C, Siewert-Delle A, et al. Effect of rosuvastatin on urinary excretion and renal function in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005.
- Agarwal R. Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2502-03.
- Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-Analysis: The Effect of Statins on Albuminuria. *Ann Intern Med.* 2006; 145:117-24.
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. *Circulation.* 2002. 1; 106: 1777-82.
- Gleuk, CA, Asselbergs FW, Hillege HL, et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND Intervention Trial. *European Heart Journal.* 2005; 26:1314-20.
- Afzali B, Goldsmith DJA. Statins and chronic kidney disease. *UpToDate* 2011.
- Ruggenti p, perna A, Tonelli M, et al. Efectos of fluvastatin therapy in patients with chronic proteinuric nephropathy on dual rennin-angiotensin system blockade: the ESPLANADE trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1928.
- de Zeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. 2010 European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany.