

USO DE ESTATINAS NO CONTROLE DA HIPERLIPIDEMIA PÓS-TRANSPLANTE RENAL: FATORES ASSOCIADOS E POSSÍVEIS BENEFÍCIOS EM UMA REVISÃO DO TIPO NARRATIVA

Use of statins to control hyperlipidemia after kidney transplantation: associated factors and possible benefits in a narrative review

Cícero Alexandre de Freitas, José Martins de Alcântara Neto, Cinthya Cavalcante de Andrade, Alene Barros de Oliveira.

RESUMO

A preservação da função do enxerto é o principal foco do acompanhamento de pacientes transplantados renais. Estes pacientes estão sujeitos a doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus, efeitos adversos da terapia imunossupressora, com alteração dos níveis de lipoproteínas, e outras disfunções metabólicas, que podem contribuir para perda do enxerto e maior morbimortalidade. A terapia hipolipemiante com estatinas oferece proteção ao endotélio do enxerto renal, com conseqüente diminuição das taxas de rejeição e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho propôs abordar o uso de estatinas como terapia hipolipemiante em pacientes transplantados renais, através de uma revisão narrativa da literatura. Foi realizada busca nas seguintes plataformas: Pubmed, Scielo, LILACS, Cochrane Library e MedRxiv, seguida de leitura explanatória. Foram incluídos 11 artigos científicos que contemplam os descritores: 'Transplante de Rim', 'Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases' e 'Hipercolesterolemia'. Dos estudos, 45,6% (5) discutem os benefícios do uso de estatinas para controle de índices lipídicos, 36,4% (4) descrevem os riscos e benefícios do uso de estatinas para progressão de danos e 18% (2) relatam a efetividade das estatinas associadas com outras drogas. O uso de Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases (estatinas) apresenta relevância clínica em receptores de transplante renal, tendo como objetivo principal a diminuição das taxas lipídicas, fato que amplia a segurança no tratamento, promovendo benefícios para pacientes transplantados renais.

Descritores: Transplante; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Hipercolesterolemia.

Instituição:

Hospital Universitário Walter Cantídio - Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza/CE – Brasil

Correspondência:

Cícero Alexandre de Freitas
ciceroalexfreitas@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O Brasil possui um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo, que teve início na década de 1960.^{1,2} Nas últimas décadas, houve aumento significativo do número de transplantes renais realizados no Brasil.^{3,4} De 1997 até setembro de 2020, segundo dados do Registro Brasileiro de Transplantes, foram realizados mais de 83.500 transplantes de rim no país, números que colocam esse procedimento como o transplante de órgão sólido mais realizado, quando comparado aos demais.⁵

O transplante renal possui múltiplos benefícios quando comparado à diálise, pois oferece maior qualidade de vida, sem limitações associadas ao processo que a diálise demanda.^{6,7} Além disso, comparando a mortalidade entre pacientes transplantados e dialisados, em um período em torno de três a quatro anos, pode-se concluir que o transplante reduz o risco de morte em 68%.⁷⁻⁹

No final dos anos 60 houve melhorias técnicas no transplante de diversos órgãos, oferecendo aos pacientes que possuíam disfunções orgânicas graves a possibilidade de estender seu tempo de vida. Todavia, para que haja sucesso no procedimento do transplante, é necessário que os riscos de rejeição ao órgão implantado sejam reduzidos.¹⁰

Na década de 70, com a descoberta da ciclosporina, a sobrevida dos transplantes aumentou, demonstrando a importância de agentes imunossupressores para a funcionalidade do órgão.¹¹ A crescente melhoria na imunossupressão tem amortizado os casos de rejeição aguda e ampliado as taxas de sobrevida do enxerto renal, que se situam em torno de 90% no primeiro ano pós-transplante.⁸

Outras complicações pertinentes ao período pós-transplante, como alterações metabólicas correlacionadas a doenças cardiovasculares e diabetes mellitus podem ocasionar piora da função renal, aumentar a possibilidade de perda do enxerto e acarretar maior morbimortalidade aos pacientes transplantados.^{3,12} Nesse cenário destacam-se: obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus, e efeitos adversos advindos da própria terapia imunossupressora.³

Com particular importância, a ocorrência de dislipidemia após o transplante renal é altamente prevalente, e apresenta desafios para o manejo clínico.¹³ De fato, um fator relacionado de forma importante à dislipidemia nos receptores de órgão sólido são os efeitos adversos dos medicamentos imunossupressores, que podem alterar as taxas de lipoproteínas e o metabolismo como um todo.^{14,15} Dentre essas alterações estão a elevação do colesterol total (CT), do colesterol lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-c), dos triglicerídeos (TG) e, principalmente, da lipoproteína de densidade baixa (LDL-c), além do ganho de peso e exacerbação da resistência à insulina.¹⁶

A aterosclerose, por sua vez, é comumente associada ao processo de rejeição do enxerto, devido ao acúmulo de LDL-c oxidadas no interstício renal, levando a consequente inflamação e fibrose.¹⁴ O controle da

dislipidemia faz-se necessário também pelo impacto na redução de eventos cardiovasculares, especialmente prevalentes na população de transplantados.¹⁵

Os objetivos do tratamento da dislipidemia em receptores de transplante renal são, em suma, preservação da função do enxerto e redução do risco cardiovascular.¹⁷ A terapia hipolipemiante com estatinas tem demonstrado redução na ocorrência de lesão endotelial do enxerto, diminuição das taxas de rejeição do órgão e melhora da qualidade de vida dos pacientes.¹⁸

O presente trabalho propôs abordar o uso de estatinas como terapia hipolipemiante em pacientes transplantados renais, através de uma revisão narrativa da literatura.

OBJETIVO

Realizar uma síntese dos principais fatores associados ao uso de estatinas e possíveis benefícios em pacientes pós-transplante renal.

MÉTODOS

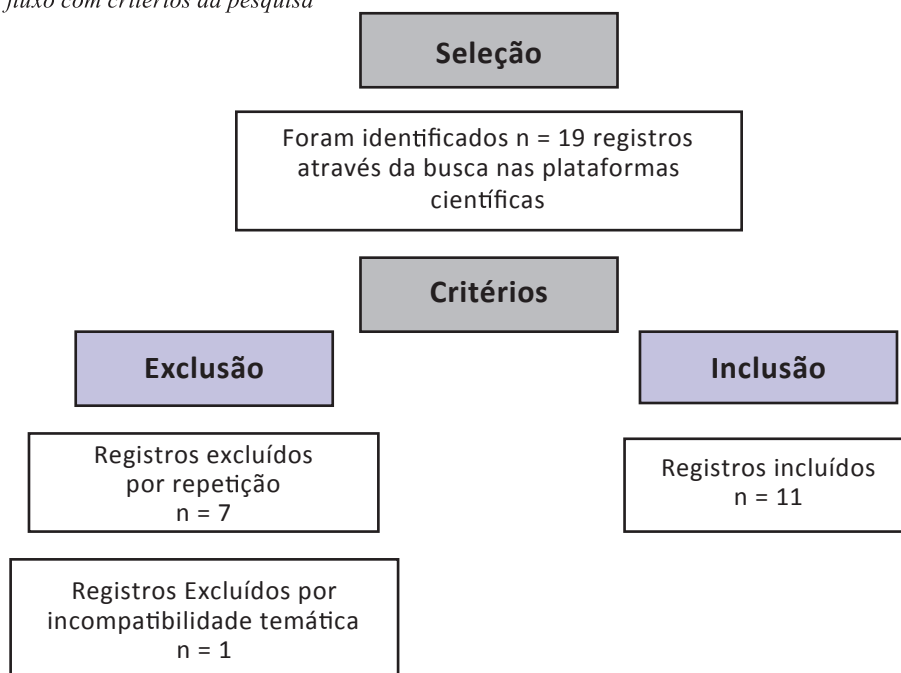
Efetuamos uma revisão narrativa da literatura acerca do uso de estatinas e do controle da hiperlipidemia. Conduzimos a busca a partir de publicações indexadas nas bases de dados Pubmed, Scielo, LILACS, Cochrane Library e MedRxiv.

Os critérios adotados para seleção das fontes foram: trabalhos publicados que contivessem em seus títulos e/ou resumos os descritores: 'Transplante de Rim', 'Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases' e 'Hipercolesterolemia'. A primeira etapa da revisão foi uma triagem por conteúdo do título e resumo da publicação, sendo excluídos os artigos que não contemplavam os critérios de inclusão. Foram analisadas publicações nos idiomas português e inglês de 2010 a 20 de setembro de 2020, totalizando no primeiro momento 19 publicações.

Posteriormente, foi realizada leitura exploratória dos resumos para triagem do material selecionado previamente. Aqueles considerados relevantes para a pesquisa foram incluídos, resultando em um total de 11 artigos selecionados (**Figura 1**).

A partir dos dados encontrados na literatura, foi elaborada uma tabela contendo os principais fatores envolvidos nos artigos incluídos, sendo estes o benefício do uso de estatinas para controle de índices lipídicos, riscos e benefícios do uso de estatinas para progressão de danos, e a efetividade do uso de estatinas associadas a outras drogas (**Tabela 1**).

Figura 1: Diagrama de fluxo com critérios da pesquisa



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: (n): Número de publicações.

RESULTADOS

Foram identificados através dos critérios de busca um total de 19 artigos, dos quais, após avaliação, 11 foram incorporados ao presente estudo. Os artigos foram organizados de acordo com a abrangência temática; Benefícios do uso de estatinas para controle de índices lipídicos corresponderam a 45,6% (5) dos artigos,

Riscos e benefícios do uso de estatinas para progressão de danos ao enxerto, 36,4% (4) e Efetividade do uso de estatinas associadas a outra(s) droga(s) em pós transplantados, 18% (2).

Os resultados são apresentados na **tabela 1**.

Tabela 1: Principais fatores envolvidos nos artigos selecionados

Principais registros encontrados	(n)	(%)	Autor e ano de publicação	Número de pacientes do estudo	Tipo de estudo
Benefício do uso de estatinas para controle de índices lipídicos	5	45,6%	Konarzewski et al.(2014) ^a ; Gelissen et al. (2014) ^b ; Kimak et al. (2013) ^c ; Razeghi et al. (2011) ^d ; Huang et al. (2020) ^e	93 ^a ; 157 ^b ; 57 ^c ; 103 ^d ; 335 ^e .	Transversala; Transversalb; Transversalc; Longitudinald; Metanálisee
Riscos e benefícios do uso de estatinas para progressão de danos cardiovasculares	4	36,4%	Guillén et al. (2010) ^f ; Wong et al. (2015) ^g ; Younas et al. (2010) ^h ; Pérez et al. (2010) ⁱ .	50 ^f ; 615 ^h ; 54 ⁱ .	Transversalf; Metanáliseg; Coorteh; Transversali.
Efetividade do uso de estatinas associadas a outra(s) droga(s) em pós transplantados	2	18%	Wanitchanont, et al.(2014) ^j ; Lau et al.(2010) ^j	20 ^j ; 29 ^j	Transversalj ;coortel.

Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: (n): Número de publicações em questão; (%): Percentual de publicações.

DISCUSSÃO

O número de pacientes com doença renal crônica é crescente em todo o mundo, assim como o número de transplantes renais. Com o advento de novas tecnologias na indústria farmacêutica, a taxa de sobrevivência do enxerto e dos pacientes transplantados também apresenta evolução, associada em grande parte ao uso de drogas imunossupressoras mais eficazes.^{12,13}

O transplante é considerado o melhor tratamento em termos de redução da mortalidade e qualidade de vida para a maioria dos pacientes com doença renal crônica, quando comparado à diálise.^{3,19,20} No entanto, é reconhecido que receptores de transplante renal têm maiores chances de desenvolver doenças cardiovasculares, se comparados à população comum, com incidência em torno de três a quatro vezes maior, o que pode contribuir para a perda da funcionalidade do enxerto ou a morte do paciente.¹⁷ É necessário, portanto, rastrear as doenças cardiovasculares, que muitas vezes advêm de comorbidades prévias do paciente, como diabetes, obesidade, anemia e hiperlipidemia.^{3,17}

O uso de Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutase (estatinas) desponta como uma estratégia no tratamento de pacientes que realizam transplante renal, principalmente no contexto de minimizar danos ocasionados pelo desequilíbrio lipídico. No presente estudo, 45,6% dos trabalhos revisados relatam o benefício do uso de estatinas para controle lipídico em pacientes transplantados.²⁰⁻²⁴

Huang et al. (2020), em um estudo compreendendo estatinas para controle lipídico em 335 receptores de transplante renal, verificaram que a terapia com estatinas melhorou significativamente o nível de LDL-c, demonstrando o benefício do seu emprego, porém não houve efeito nos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG), sugerindo que ainda são necessários mais ensaios clínicos randomizados e controlados de alta qualidade para explorar o efeito da terapia com estatinas em pacientes com dislipidemia após transplante renal.²⁰

As causalidades envolvidas em distúrbios lipídicos devem ser investigadas precocemente nos pacientes que realizam transplante renal, uma vez que os fatores sistêmicos envolvidos com o uso de imunossupressores podem induzir a um aumento dos níveis séricos de CT, TG e principalmente o LDL-c, devido à alteração do metabolismo lipídico.^{3,20}

Konarzewski et al. (2014) avaliaram a concentração de protease proproteína convertase subtilisina - cexina tipo 9 (PCSK-9) circulante em pacientes com insuficiência renal

e terapia de substituição renal.²¹ Os autores verificaram que quando avaliados exclusivamente, os pacientes que não receberam estatinas apresentaram concentração sérica média de CT e LDL-c significativamente maior quando comparado aos demais portadores de doença renal crônica, fato que mostra a eficácia do uso de estatinas, o que corrobora as conclusões do estudo de Huang et al.²⁰

Gelissen et al. (2014) realizaram um estudo em quatro hospitais pediátricos na Austrália, a fim de avaliar o uso de estatinas em pacientes infantis, onde, dentre 157 crianças, 40 tinham realizado transplante renal.²² Observou-se que a atorvastatina era a principal droga utilizada, apesar de oferecer relativa falta de segurança em longo prazo, sugerindo que novos estudos sejam realizados em busca da criação de diretrizes no uso de estatinas em pacientes pediátricos transplantados, notadamente recomendações direcionadas à correção da concentração do fármaco pelo peso daqueles.²²

Kimak et al. (2013)²³ avaliaram associações entre lipídeos e composição de lipoproteínas em pacientes pós-transplante renal, e encontraram que pacientes sem uso de estatina, que apresentem TG mais baixo, mas HDL mais alto, podem diminuir os níveis de lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), aumentar o colesterol LDL, desta forma expondo o enxerto renal a um agravamento, além de acelerar o desenvolvimento de aterosclerose e doença cardíaca crônica, similarmente aos achados de Konarzewski et al. (2014).²¹

Razeghi et al. (2011) verificaram os distúrbios do metabolismo lipídico antes e após o transplante renal, demonstrando que, apesar do uso de estatinas, os pacientes transplantados apresentaram um padrão característico de distúrbio com colesterol total elevado, aumento de lipoproteínas de baixa e alta densidade, além do aumento concomitante de triglicerídeos, sugerindo uma abordagem mais enfática a fim de controlar a hipercolesterolemia pós-transplante, especialmente em pacientes com dislipidemia pré-existente.²⁴

A Fundação Norte Americana do Rim, através das diretrizes da iniciativa de qualidade de resultados de doença renal, recomenda o uso de estatinas como terapia prioritária, constatando que elas não são apenas potentes no controle da dislipidemia em pacientes com insuficiência renal, mas também eficazes na prevenção da ocorrência de complicações cardiovasculares, bastante pertinentes nesses pacientes.²⁵ Outros estudos, que abrangeram os riscos e benefícios do uso de estatinas para progressão de danos cardiovasculares em pacientes transplantados, totalizaram 36,4% dos estudos desta revisão.²⁶⁻²⁹

A análise de Wong et al. (2015) sobre a segurança e eficácia na redução do colesterol na doença renal crônica sugere que a terapia com estatina reduz o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal que se encontram em estágio terminal, com algumas incertezas para pacientes que realizam diálise, sendo pertinente, portanto, que mais estudos sejam realizados, inclusive em pacientes dialíticos.²⁶

Similarmente, o estudo de Younas et al. (2010) avaliou o uso de tacrolimo e estatinas, verificando que as estatinas puderam ser usadas com segurança, e que há benefícios na redução de lipídios em transplantados renais, igualmente ao que foi observado em outras populações, e em pacientes com óbito com enxerto funcionando.²⁷ A doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morte, mostrando mais uma vez que o uso de estatinas é pertinente para benefícios cardiovasculares.²⁷

Guillén et al. (2010) realizaram um estudo para avaliar um biomarcador de efeito imunomodulador na atorvastatina em receptores estáveis de transplante renal e pacientes hipercolesterolêmicos, concluindo que a atorvastatina pode funcionar como agente imunomodulador na diminuição da proliferação de linfócitos, em 15%, induzindo a um aumento de 16% nos níveis de ATP, acarretando tendência ao aumento das células T-reguladoras em pacientes hipercolesterolêmicos, achados que contribuem com aqueles de Gelissen et al. (2014).^{22,28}

Pérez et al. (2010), em estudo com abordagem proteômica com objetivo de analisar a pleiotropia de estatinas em pacientes com transplante renal, verificaram que houve diminuição no plasma de peptídeos pertencentes a moléculas envolvidas na inflamação vascular, possibilitando a amplificação do conhecimento sobre os mecanismos anti-inflamatórios atribuídos às estatinas.²⁹ Os achados descritos corroboram os de Guillén et al. (2010), uma vez que a diminuição da proliferação de linfócitos é uma importante característica de recessão inflamatória.^{28,29}

Outros estudos que totalizaram 18% dos artigos incluídos nesta revisão, avaliaram a efetividade do uso de estatinas associadas a outras drogas em pós-transplantados.^{25,30} Wanitchanont et al. (2014) realizaram uma análise sobre os efeitos da atorvastatina na farmacocinética do everolimo entre receptores de transplante renal, e identificaram que a coadministração de atorvastatina em receptores renais não afetou a farmacocinética do everolimo, o que é relevante, considerando que as

drogas da classe de inibidores de mammalian target of rapamycin (mTOR) são comumente utilizadas para inibição de células tumorais nesses pacientes.²⁵

Por sua vez, o estudo de Lau et al. (2010) verificou padrões incomuns de dislipidemia em crianças após o transplante renal, concluindo que apesar do uso de pravastatina ocorrer em dose fixa, o uso de esteroides de manutenção após transplante renal aumenta transitoriamente o colesterol total de maneira dose-dependente, e os efeitos adversos do uso de corticosteroides precisam ser considerados em uma análise de risco-benefício antes de submeter pacientes pediátricos a esquemas de terapia mais severas.²⁶

O estudo ALERT, publicado em 2004 por Fellström et al apresentou dados sobre os efeitos da fluvastatina em 2102 pacientes transplantados renais, divididos em dois grupos: os que receberam placebo (1052) e os que receberam fluvastatina (1020), com média de 5,1 anos de acompanhamento, demonstrando que o tratamento com fluvastatina melhorou significativamente os valores lipídicos em receptores de transplante renal, sem efeito, no entanto, na perda do enxerto ou na duplicação da creatinina sérica.³¹

Verifica-se, de acordo com os estudos analisados, que o uso de Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutase (estatinas) apresenta relevância clínica em pacientes transplantados renais, tendo como objetivo principal a diminuição das taxas lipídicas, e oferecendo com segurança benefícios para o tratamento de pacientes transplantados renais.

CONCLUSÃO

Através desta revisão, foi possível concluir que os estudos analisados demonstraram que o uso de estatinas em receptores de transplante renal traz perspectivas positivas quanto à redução de doenças cardiovasculares, uma vez que essas drogas possuem como objetivo principal a redução da hipercolesterolemia nesses pacientes, fator diretamente relacionado a danos cardíacos e vasculares. Faz-se necessário mais estudos que incluam diferentes perfis de pacientes transplantados renais, para que se estabeleça um protocolo cujas doses sejam especificadas de acordo com a idade, peso e comorbidades presentes, de forma a efetivar um melhor acompanhamento desses pacientes.

ABSTRACT

Preservation of graft function is the major concern in the follow-up of kidney transplant recipients. In contrast, those patients are subjected to cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, adverse effects of immunosuppressant drugs with altered lipoprotein levels and other metabolic disorders, which can contribute to graft loss and increased morbidity and mortality. Lipid lowering therapy with statins can offer protection to the renal graft endothelium, with consequently decreased rejection rates and improved quality of life. The present study aimed to approach the use of statins as lipid-lowering therapy in kidney transplant recipients, through a narrative review of the literature. A search was conducted on the following platforms: Pubmed, Scielo, LILACS, Cochrane Library and MedRxiv, which was followed by explanatory reading. Eleven scientific articles with the descriptors: 'Kidney Transplantation', 'Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductases Inhibitors' and 'Hypercholesterolemia' were included. Of those studies, 45.6% (5) discuss the benefits of using statins to control lipid rates, 36.4% (4) describe the risks and benefits of using statins for damage progression, and 18% (2) report the effectiveness of statins associated with other drugs. The use of Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors (statins) has clinical relevance in kidney transplant recipients, with the main purpose to lowering the lipid levels, thus increasing the safety of treatment and promoting benefits for kidney transplant recipients.

Keywords: Transplantation; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase inhibitors; Hypercholesterolemia.

REFERÊNCIAS

1. Conceição NN. Doação de órgãos e tecidos para transplantes: A Concretização da integralidade no Sistema Único de Saúde? [trabalho de conclusão de curso]. Bahia: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Colegiado de Serviço Social; 2017.
2. Coelho GHF, Bonella AE. Doação de órgãos e tecidos humanos: a transplantação na Espanha e no Brasil. *Rev Bioét.* 2019;27(3):419-29.
3. Agena F. Avaliação da prevalência de síndrome metabólica ao longo do primeiro ano pós-transplante renal [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2016.
4. Nga HS, Andrade LGM, Contti MM, Valiatti MF, Silva MM, Takase HM. Avaliação dos 1000 transplantes renais realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) da UNESP e a sua evolução ao longo dos anos. *Braz. J. Nephrol.* 2018;40(2):162-9.
5. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos - ABTO. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro / março – 2020. São Paulo: ano XXVI, nº 1, 2020. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2020/RBT-2020-1trim-leitura.pdf>. Acesso em 28 jul 2020.
6. Brito EVS, Duarte MDCB, Rocha, FC, Cruz IB, Andrade Neto GR, Barbosa GP, et al. O significado, as vivências e perspectivas de pacientes submetidos ao transplante renal. *REAS [Internet]*. 2018(17)e223.
7. Cabral ALT, Oliveira JGR, Melo AKSM, Silva Júnior GB. As repercussões no estilo de vida e nas atividades laborais dos pacientes com doença renal crônica após o transplante renal. *Atas CIAIQ2018 – Invest. Qualit. Saud.* 2018;(2).
8. Barbosa JT, Jesus MM, Barbosa RP, Ribeiro CNM, Navarro SD, Ribas JLC et al. Transplante renal: mecanismo de rejeição, terapia imunossupressora e métodos diagnósticos. *Saud. Desenvol.* 2020(9):17.
9. Ramos FLS, Dos Santos Salazar VM, Santos WL, Mota LM. Qualidade de vida de pacientes que retornam a Hemodiálise após serem submetidos a um transplante renal. *Rev. Cienc. Pi.* 2018; (4):3:17-30.
10. Silva HAR. O Paciente Transplantado e a Imunossupressão [dissertação]. Portugal: Universidade Fernando Pessoa, Ciências Farmacêuticas, 2015.
11. Oliveira RA, Turrini RNT, Poveda VDB. Adesão à terapêutica imunossupressora após o transplante de fígado: revisão integrativa. *Latino-Am. Enfermagem [Internet]* 2016;24:e2778.
12. Alencastro MG, Lemos JRN, Bastos NMRM, Vicari AR, Gonçalves LFS, Manfro RC. Avaliação da síndrome metabólica e suas associações com inflamação e função do enxerto em pacientes receptores de transplante renal. *Braz. J. de Nephrol.* 2013;(35):4:299-307.

13. Siebra, JT. Avaliação longitudinal do perfil lipídico e de poliproteínas de pacientes transplantados renais e sua associação com imunossupressores na presença ou não de corticoide [dissertação]. Ceará: Universidade Federal do Ceará, Ciências Farmacêuticas, 2016.
14. Warden, BA, Duell, PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. *J. clin lipidol*. 2019;(13):231-245.
15. Agarwal A, Prasad GVR. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J. Transplant*. 2016;(6):1.
16. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol*. 2013;101(4):1-20.
17. Leite D, Campos AH. Uma estratégia para redução de risco cardiovascular em pacientes transplantados renais. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010;(94):6:738-46.
18. Schulz I. Tratamento das dislipidemias: como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*. 2006;(50):2:344-59.
19. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2009;1:CD005019.
20. Huang X, Jia Y, Zhu X, Zhang Y, Jiang L, Wei X, et al. Effects of statins on lipid profile of kidney transplant recipients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res. Int*. 2020:9094543.
21. Konarzewski M, Szolkiewicz M, Sucajtys-Szulc E, Blaszkak J, Lizakowski S, Swierczynski J, et al. Elevated circulating PCSK-9 concentration in renal failure patients is corrected by renal replacement therapy. *Am. J. Nephrol*. 2014;40:157-63.
22. Gelissen IC, Nguyen HL, Tiao DK, Ayoub R, Aslani P, Moles R. Statin use in Australian children: a retrospective audit of four pediatric hospitals. *Paediatr. Drugs*. 2014;16:417-23.
23. Kimak E, Bylina J, Solski J, Hałabiś M, Baranowicz-Gąszczyk I, Książek A. Association between lipids, lipoproteins composition of HDL particles and triglyceride-rich lipoproteins, and LCAT and CETP activity in post-renal transplant patients. *Cell Biochem. Biophys*. 2013;67:695-702.
24. Razeghi E, Shafipour M, Ashraf H, Pourmand G. Lipid disturbances before and after renal transplant. *Exp. Clin. Transplant*. 2011;9:4:230-5.
25. Wanitchanont A, Somparn P, Vadcharavivad S, Chanchaoenthana W, Townamchai N, Praditpornsilpa K, et al. Effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of everolimus among kidney transplant recipients. *Transplant. Proc*. 2014;46:418-21.
26. Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective? *Eur. Heart J*. 2015;36;43:2988-95.
27. Younas N, Wu CM, Shapiro R, McCauley J, Johnston J, Tan H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors in kidney transplant recipients receiving tacrolimus: statins not associated with improved patient or graft survival. *BMC Nephrol*. 2010(Apr 1);11:5.
28. Guillén D, Cofán F, Ros E, Millán O, Cofán M, Brunet M. Biomarker Assessment of the Immunomodulator Effect of Atorvastatin in Stable Renal Transplant Recipients and Hypercholesterolemic Patients. *Mol. Diag. Ther*. 2010;14:357-66.
29. Pérez V, Navarro-Muñoz M, Mas S, Bayés B, Pastor M, Martínez-Cáceres E, et al. Proteomic approach to the study of statin pleiotropy in kidney transplant patients. *Pharmacology*. 2011;87:161-8.
30. Lau KK, Tancredi DJ, Perez RV, Butani L. Unusual pattern of dyslipidemia in children receiving steroid minimization immunosuppression after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1506-12.
31. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Investigators. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int*. 2004;66(4):1549-55.