

# EVIDÊNCIAS SOBRE O USO DAS ESTATINAS NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

## EVIDENCE ON THE EFFICACY OF USING STATINS TO CONTROL SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION

GUSTAVO DI LUIGI REZENDE<sup>1</sup>, RENATA CÉSAR KUNZENDORFF<sup>1</sup>, ANA LUIZA COSTA SALGADO<sup>1</sup>, FREDERICO BERNARDO SAPORI MOREIRA<sup>1</sup>, ANALU PEREIRA BARROSO<sup>1</sup>, CAMILA VIEIRA RAMALHO COUTINHO<sup>1</sup>, VICTOR AMARAL FERREIRA DE AQUINO<sup>1</sup>, PIETRO PELLIZZARO LIMA<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 2. Médico, plantonista, formado pela Faculdade de Medicina Faminas-BH.

\* Faculdade de Minas (Faminas-BH) – Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. [pietro.lp11z@gmail.com](mailto:pietro.lp11z@gmail.com)

Recebido em 24/08/2020. Aceito para publicação em 28/09/2020

### RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica é caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial maior ou igual a 140 e/ou 90 mmHg, sendo como terapia mudanças do estilo de vida e medicamentos hipotensivos. As estatinas são agentes hipolipemiantes que exercem os seus efeitos pela inibição da enzima HMG-CoA redutase, componente necessário para a síntese do colesterol, levando a uma redução do colesterol tecidual. A relação do uso de estatinas com possíveis benefícios para tratamento da hipertensão arterial ocorre devido aos efeitos preventivos que as estatinas exercem na ocorrência de eventos coronarianos e cerebrovasculares em pacientes hipertensos. Estas drogas atuam reduzindo a lipoproteína de baixa densidade e também inibem os componentes funcionais e estruturais do processo aterosclerótico, além de promoverem sub-regulação de receptores tipo 1 da angiotensina II e de endotelina, normalizando a sensibilidade ao sal promovido pela hipercolesterolemia e atuam na cinética do cálcio, favorecendo a vasodilatação microvascular. Apesar dos benefícios da estatina no sistema cardiovascular, ainda são necessários estudos que comprovem a eficácia desse medicamento no controle da pressão arterial em indivíduos hipertensos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estatinas, hipertensão arterial sistêmica, tratamento.

### ABSTRACT

Systemic Arterial Hypertension is characterized by elevated and sustained levels of blood pressure greater than or equal to 140 and / or 90 mmHg, with lifestyle changes and hypotensive medications as therapy. Statins are lipid-lowering agents that exert their effects by inhibiting the enzyme HMG-CoA reductase, a component necessary for cholesterol synthesis, leading to a reduction in tissue cholesterol. The relationship between the use of statins and possible benefits for the treatment of arterial hypertension occurs due to the preventive effects that statins have on the occurrence of coronary and cerebrovascular events in hypertensive patients. These drugs work by reducing low-density lipoprotein and also inhibit the functional and structural components of the atherosclerotic process, in

addition to under-regulating type 1 receptors of angiotensin II and endothelin, normalizing salt sensitivity promoted by hypercholesterolemia and acting on kinetics of calcium, favoring microvascular vasodilation. Despite the benefits of statin in the cardiovascular system, studies are still needed to prove the efficacy of this medication in controlling blood pressure in hypertensive individuals.

**KEYWORDS:** Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, Hypertension, Therapy.

### 1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA),  $\geq 140$  e/ou 90 mmHg. A HAS normalmente está associada a alterações funcionais e estruturais dos órgãos-alvo, tais como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos, e as alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, sendo agravada pela presença de fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito<sup>1</sup>.

A HAS tem alta prevalência, considerada um dos mais importantes modificáveis problemas de saúde pública. Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da pressão arterial, 54% por acidente vascular encefálico e 47% por doença isquêmica do coração, sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos.

As estatinas são agentes hipolipemiantes que atuam através da inibição da HMG-CoA redutase, que é a enzima fundamental na síntese do colesterol, que acarreta uma redução do colesterol tecidual e um aumento na expressão dos receptores de LDL<sup>1</sup>. Existem diferenças entre as estatinas em relação às propriedades farmacocinéticas, ao coeficiente de hidrofobicidade, a via hepática de metabolização, a meia-vida plasmática e a eficácia na redução lipídica. A HAS e a

dislipidemia são fatores de risco sinérgicos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, as estatinas têm sido estudadas como efetivos medicamentos para prevenir eventos coronarianos e cerebrovasculares em pacientes hipertensos. As estatinas atuam reduzindo a lipoproteína de baixa densidade e também inibem os componentes funcionais e estruturais do processo aterosclerótico, como redução na hipertrofia e proliferação de músculo liso, deposição de fibrina, colágeno, melhoria da função endotelial, redução dos níveis de citocinas inflamatórias e de espécies reativas de oxigênio. Além disso, as estatinas promovem sub-regulação de receptores tipo 1 da angiotensina II e de endotelina, normalizam a sensibilidade ao sal promovido pela hipercolesterolemia e atuam na cinética do cálcio, favorecendo a vasodilatação microvascular, dentre outros efeitos<sup>2</sup>. Portanto, estudos têm sido realizados para avaliar a eficácia das estatinas na redução da pressão arterial em pacientes hipercolesterolêmicos em uso de estatinas. Os estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que apesar das ações vasoprotetoras oferecidas pelas estatinas, seus efeitos hipotensores são modestos.

O presente artigo tem como objetivo informar sobre as evidências atuais sobre a eficácia do uso das estatinas no controle da hipertensão arterial sistêmica, a fim de demonstrar a ação dessas drogas em pacientes hipertensos.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foram realizadas uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Hypertension; Therapy. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 35 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1994 a 2020, publicados originalmente na língua inglesa e portuguesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas ou estudos de caso controle. Estes artigos foram selecionados por analisarem sobre as diferentes perspectivas sobre as evidências em relação a eficácia do uso das estatinas para o controle da hipertensão arterial sistêmica. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos,

as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa e portuguesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Os efeitos pleotrópicos são aqueles efeitos que diferem dos normalmente descritos sobre determinado medicamento, sendo utilizados para explicar a eficácia clínica de um fármaco. Diversos estudos demonstram os efeitos pleotrópicos das estatinas, relacionados à proteção cardiovascular, redução da atividade inflamatória vascular com melhora na disfunção do endotélio, aumento na disponibilidade do óxido nítrico com consequente vasodilatação, estabilização da placa aterosclerótica, ação antioxidante, imunomoduladora, de remodelamento ósseo e sobre o metabolismo da glicose, além do esperado que é a redução do LDL-<sub>c</sub><sup>3,4,5,6</sup>.

As estatinas começaram a ser utilizadas na prevenção secundária de eventos cardiovasculares e redutora de riscos, estudo Heart Protection Study em 2002 demonstram alguns dos efeitos benéficos associados com estatinas são independentes da redução sérica de colesterol, que possui impacto na doença cardiovascular, como estabilização da placa e o benefício na sobrevida pelo uso de estatina na síndrome coronária aguda<sup>7</sup>. As estatinas atuam favoravelmente na mobilização de células progenitoras endoteliais<sup>8</sup> e também na inibição de células progenitoras de músculo liso<sup>9</sup>. Os pacientes que utilizam regularmente as estatinas apresentam também redução do risco absoluto de doença cerebrovascular e acidente vascular encefálico<sup>10</sup>, além de promover melhora no grau de demência e benefícios em pacientes com osteoporose<sup>11</sup>. O estudo *Heart Protection Study* (2003)<sup>12</sup> também descreve um papel protetor das estatinas na cancerogênese, devido às alterações no padrão de vascularização dos tumores pela modificação da angiogênese ocasionada pela terapia com as estatinas<sup>13</sup>.

O colesterol LDL exerce propriedades trombogênicas, inflamatórias, mitogênicas, vasoconstritoras, e favorece o desenvolvimento da aterosclerose, importante fator na gênese de eventos cardiovasculares adversos. A injúria e inflamação endotelial são eventos centrais para o desenvolvimento e propagação da aterosclerose, atenuados pelo uso das estatinas, através da síntese de óxido nítrico endotelial

mediada por óxido nítrico sintetase endotelial, enzima responsável pela produção de óxido nítrico, diminuição na produção de espécies reativas de oxigênio e efeitos macroscópicos sobre a parede arterial<sup>14</sup>.

As estatinas atuam inibindo a síntese do ácido L-mevalônico, impedem também a síntese de isoprenóides intermediários na biosíntese de colesterol, como geranylgeranyl pirofosfato. Os isoprenóides, farnesil pirofosfato e geranylgeranyl-pirofosfato, se ligam a proteínas sinalizadoras, modificando-as<sup>14</sup>. Os fixadores lipídicos, Ras e Ras-like, Rho, Rab, Rac, Ral ou Rap, determinam estresse oxidativo, disfunção endotelial e aterosclerose, os membros da família Rho, como Rac1, participam da organização do citoesqueleto e sinalização celular. A prenilação de Rac1 ativa a nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH ox), que determina translocação de membrana em seu domínio regulatório e contribui para ações deletérias. É a maior fonte de espécies reativas de oxigênio, formada por um complexo enzimático multicomponente, composto de heterodímeros de membrana, subunidades citosólicas e unidades ligantes às proteínas Rac1. A NADPH ox participa no desenvolvimento de hipertrofia miocárdica mediada pela angiotensina II sendo também mediadora de disfunção contrátil, fibrose e remodelamento adverso<sup>15</sup> contribuindo para elevação da pressão arterial, albuminúria e disfunção glomerular progressiva<sup>16</sup>. As estatinas atuam bloqueando a prenilação o que acarreta menor expressão de substâncias inflamatórias ou relacionadas com a aterogênese, como a interleucina 6 (IL-6), moléculas de adesão de monócitos, proteínas relacionadas com a hemostasia, como o inibidor do plasminogênio tecidual (PAI-1)<sup>17</sup> inibidor endógeno do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA)<sup>18</sup>.

Os efeitos cardiovasculares benéficos com o uso das estatinas, independentes da redução de colesterol, atuando como coadjuvantes à terapia anti-hipertensiva têm sido amplamente estudados. A análise de que a hipercolesterolemia é frequentemente observada em pacientes com hipertensão arterial, pode ser que estejam inter-relacionados, visto que estudos demonstraram discretas reduções pressóricas observadas com o uso de estatinas em pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos, porém pouco se sabe sobre a relevância clínica desse fato.

#### 4. DISCUSSÃO

Estudos experimentais em animais e humanos têm avaliado especificamente sobre os efeitos pleiotrópicos das estatinas, Wassemann S. et al. identificaram que a utilização da atorvastatina em ratos normocolesterolêmicos e hipertensos ocasionou uma redução da expressão vascular do receptor de angiotensina tipo 1 (AT-1), causando uma diminuição na produção de espécies reativas ao oxigênio, que são radicais livres que parecem estar presentes na patogênese da aterosclerose e da hipertensão, além de atuarem promovendo menor vasoconstrição mediada

por angiotensina II e menor redução da pressão arterial sistólica. Estudos clínicos de Walley et al. demonstram o impacto das estatinas na redução da mortalidade cardiovascular, decorrente da queda dos níveis séricos de colesterol LDL e aumento dos níveis de colesterol HDL<sup>19</sup>. Diversos estudos têm demonstrado que as estatinas são efetivas na prevenção de eventos clínicos e atenuam a disfunção endotelial<sup>20</sup>.

Estudos de Nickenig G et al., avaliaram o efeito da hipercolesterolemia na função reguladora do receptor AT-1 em um estudo experimental, constatou-se que após a infusão de angiotensina II, houve um aumento significativo da pressão arterial nos indivíduos com colesterol total mais elevado, a ingestão de simvastatina ou atorvastatina em alguns indivíduos hipercolesterolêmicos acarretou uma redução no aumento da pressão arterial induzida por angiotensina II, bem como na densidade do receptor AT-1 independente do efeito sobre a redução do LDL-c<sup>21</sup>. Os receptores AT-1 são mediadores na maioria das ações fisiológicas clássicas da angiotensina II nos sistemas cardiovasculares, neuroendócrino, rins, fígado e tecidos-alvo, através das ações da angiotensina II, mediada pelo receptor AT-1, que o sistema renina-angiotensina exerce influência sobre o controle da pressão arterial, atuando na vasoconstrição, síntese e secreção de aldosterona e reabsorção tubular de sódio<sup>22</sup>.

Estudos demonstraram que um possível mecanismo para o efeito redutor na pressão arterial pelas estatinas é o fato de promoverem sub-regulação de receptor AT1 da angiotensina II, receptor este super-expresso em pacientes hipercolesterolêmicos, além disso, também são capazes de reduzir a resposta vasoconstritora à infusão de angiotensina II. Por outro lado, outros estudos demonstraram que a ativação do receptor AT1 pela angiotensina II promove estresse oxidativo, inicia o processo inflamatório e produção de IL-6 estimula o crescimento e migração de células do músculo liso vascular para formação da placa<sup>23</sup>. A apoptose da célula de músculo liso, evento inicial da ruptura da placa, é induzido pela angiotensina II e pode ser atenuado por seus antagonistas<sup>24</sup>. Estudos demonstraram que o efeito anti-hipertensivo pode ser reforçado pela redução na liberação e nos níveis circulantes do vasoconstritor E-1.

A exposição do endotélio à LDL oxidada favorece a liberação de endotelina-1 e a expressão de receptores tipo 1 da angiotensina II, sendo que as estatinas modulam a expressão de RNA mensageiro de preproendotelina-1 e atenuam a função biológica da angiotensina II<sup>25</sup>. Estudos de Shiota et al. sugerem que muitos efeitos pleiotrópicos das estatinas ocorrem através da ativação de vias mediadas pela proteína quinase Akt, que aumenta a atividade da enzima óxido nítrico sintetase endotelial via proteína de choque térmico 90 (HSP 90), com aumento da produção de óxido nítrico, síntese proteica e proliferação celular<sup>26</sup> o que acarreta inibição de apoptose.

Estudos demonstraram a ação anti-inflamatória das

estatinas através da sua rápida capacidade de redução na concentração da proteína C-reativa (PCR), acarretando uma diminuição na expressão de várias moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias, os estudos demonstraram que os efeitos acontecem a partir da sexta semana de tratamento. A hipótese anti-inflamatória das estatinas foi demonstrada com resultados do ensaio clínico de JUPITER, que randomizou 17.802 participantes saudáveis, com níveis de LDL-c abaixo de 130mg/dL e níveis de PCR ultrasensível acima de 2mg/dL para receber 20 mg de rosuvastatina ou placebo, após 1,9 anos houve uma diminuição significativa na ocorrência de eventos cardiovasculares no grupo de tratamento ativo<sup>27</sup>.

Estudos sobre a disfunção endotelial, principalmente por mecanismos que acarretam à vasodilatação, levanta a hipótese de que as estatinas poderiam reduzir a pressão arterial, estudos como WOSCOPS ou o 4S, não demonstraram o efeito hipotensor das estatinas<sup>28,29</sup>. No entanto, nesse estudo maior parte dos indivíduos não tinham hipertensão. O estudo de Glorioso *et al.* (1999)<sup>30</sup>, um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e cruzado, selecionaram indivíduos hipertensos e dislipidêmicos para receberem 20 mg ou 40mg de pravastatina por um segmento de 32 semanas, esse estudo demonstrou que houve uma redução significativa de 8mmHg e 5mmHg na pressão sistólica e diastólica, respectivamente no grupo que recebeu pravastatina, esse efeito foi independente da dose e da redução do colesterol sérico<sup>30</sup>.

Estudos demonstram que as estatinas parecem exercer função direta sobre a disfunção endotelial a partir de uma disponibilidade de óxido nítrico, fazendo com que previna-se a hipóxia tecidual induzida pela menor regulação da enzima óxido nítrico sintetase endotelial através do aumento na produção de óxido nítrico. As estatinas atuam sobre o endotélio vascular, diretamente via redução do colesterol plasmático e indiretamente via ações pleiotrópicas, estudos apontam para a possibilidade de serem efetivas na redução de pressão arterial em pacientes hipertensos-hipercolesterolêmicos<sup>19,30</sup>. A supra-regulação de óxido nítrico, associada à redução de estresse oxidativo com consequente redução do espessamento, restauração da função endotelial e melhora da complacência de grandes artérias podem contribuir para a ação anti-hipertensiva das estatinas. Porém, alguns estudos destacam que apenas a inibição do estresse oxidativo promovido pelas estatinas não é suficiente para produzir redução na pressão arterial. A supra-regulação vascular da síntese de óxido nítrico é uma resposta adaptativa ao estresse hemodinâmico ao aumento da pressão arterial, contribuindo para redução do tônus vascular, prevenindo o remodelamento adverso de coração e vasos. Entretanto, se o óxido nítrico endotelial é benéfico ou maléfico depende da produção concomitante de superóxido no ambiente onde o óxido nítrico é sintetizado e liberado. Um estudo experimental demonstrou que jovens saudáveis com o

colesterol normal evidenciou que o uso da atorvastatina, 80mg/dia, melhora a função endotelial medida através da pletismografia em artéria periférica já nas primeiras 24 horas independente da redução dos níveis séricos de colesterol.

Um estudo de Koh *et al.* (2005)<sup>31</sup>, avaliou o efeito metabólico e vascular das estatinas e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, em ensaio clínico cruzado, randomizou 50 indivíduos, com idade de 59 anos, portadores de diabetes mellitus tipo 2, LDL-c maior que 100mg/dL e pressão arterial controlada, média de 134/80, para três grupos de tratamento, um usando sinvastatina 20 mg ou placebo, ramipril 10mg ou placebo e sinvastatina 20mg associado a ramipril 10mg, o estudo concluiu que a adição de sinvastatina 20mg/dia não aumentou o efeito hipotensor de ramipril 10mg/dia<sup>31</sup>.

Alguns estudos retrospectivos demonstraram o mecanismo que pode explicar a associação entre hipercolesterolemia e hipertensão arterial é a sensibilidade ao sal. O aumento de colesterol plasmático induz fatores vasoconstritores, diminui biodisponibilidade de óxido nítrico e leva à disfunção endotelial<sup>32</sup>. Na hipercolesterolemia também ocorre uma rápida transferência do colesterol de superfície entre lipoproteínas e membranas celulares, que diminui o efluxo de sódio pelo néfron, favorecendo sua retenção. A terapia com estatinas reduz o conteúdo de colesterol das membranas celulares, a concentração de sódio e aumenta a atividade dos transportadores deste íon, o aumento de colesterol nas membranas celulares também pode alterar o transporte de cálcio. Nas células do músculo liso vascular, o colesterol aumenta a atividade dos canais do tipo L e o influxo de cálcio com consequente constrição microvascular favorecendo o desenvolvimento de hipertensão arterial<sup>33</sup>.

Um ensaio clínico aberto, que utilizou a monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24 horas (MAPA-24h), randomizou 74 indivíduos com colesterol total entre 200-280 mg/dL e idade média de 62,7 anos, para receber estatinas e outro grupo para receber lectina de soja 20g/dia. Após 8 semanas de segmento, houve redução significativa na pressão de 5,7 mmHg e 3,5mmHg na pressão diastólica e sistólica diurnas, respectivamente no subgrupo com pressão arterial inicial de 24 horas maior que 126/80 mmHg que recebeu estatinas, não se identificou a associação entre a redução do colesterol e redução pressórica. Um estudo<sup>33</sup> em coorte retrospectiva compararam 74 indivíduos tratados com 20mg de pravastatina e 76 controles, imediatamente após transplante renal, o estudo demonstrou que não foi identificado um controle pressórico melhor, após 48 meses de segmento, entre os grupos, o que se observou foi uma menor proteinúria no grupo que recebeu pravastatina, embora sem alteração na função renal.

Estudos<sup>34</sup> avaliaram os efeitos pleiotrópicos vasculares de rosuvastatina em dois modelos experimentais de hipertensão arterial em ratos, o genético e por inibição crônica da síntese de óxido

nítrico, observou-se que ocorreu uma redução significativa da pressão arterial em ratos espontaneamente hipertensos. No modelo de hipertensão arterial por sobrecarga sódica, observa-se alterações renais, como inflamação, proteinúria, degeneração de podócitos e fibrose. Um estudo que teve como objetivo avaliar os efeitos de sinvastatina e da rosuvastatina, os resultados indicaram que, embora as duas estatinas fossem administradas em doses semelhantes do ponto de vista farmacológico (0,8 mg/kg para rosuvastatina e 1,2 mg/kg para sinvastatina), suas efetividades em prevenir dano renal foi diferente, a rosuvastatina demonstrou efeito renoprotetor por preservar a morfologia renal e reduzir eventos inflamatórios, não observados na terapia com sinvastatina<sup>35</sup>.

Uma meta-análise realizou um estudo sobre o efeito hipotensor das estatinas, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados, os resultados demonstraram que houve uma diferença significativa na pressão sistólica em pacientes que usaram estatinas, chegando a uma redução de 4mmHg quando analisados estudos com pressão sistólica maior que 130mmHg, e tendência de redução na pressão arterial diastólica em 1mmHg, nos estudos com pressão diastólica maior que 80mmHg.

Alguns estudos atribuíram o efeito anti-hipertensivo das estatinas à supra-regulação e/ou ativação da enzima óxido nítrico sintetase endotelial, que possui potente efeito vasodilatador, com melhora da função endotelial e vasodilatação fluxo-mediada o que explicaria o efeito anti-hipertensivo transitório atribuído às estatinas. Um estudo<sup>36</sup>, que não demonstrou redução na pressão arterial com estatinas, 15% dos pacientes eram compostos de portadores de diabetes mellitus e a média do nível sérico de HDL colesterol era baixo (39 mg/dL). Já outro estudo<sup>37</sup> demonstrou-se que os efeitos das estatinas sobre a pressão sistólica foram similares em indivíduos com HDL colesterol alto e baixo, mas relacionados à pressão diastólica foram limitados a indivíduos com baixos níveis de HDL colesterol ( $\leq 40$  mg/dL), evidenciando que as estatinas reduzem a pressão sistólica e a pressão diastólica.

Um estudo<sup>38</sup> observacional não controlado, avaliou o efeito sobre a pressão arterial com a utilização de atorvastatina 10mg/dL, pravastatina 40mg/dL ou sinvastatina 40mg/dia em 254 indivíduos com pressão arterial sistólica 140-179 mmHg e/ou pressão arterial diastólica 90-109 mmHg e colesterol total maior que 200 mg/dL por 24 semanas. O estudo demonstrou que o tratamento anti-hipertensivo foi inalterado durante todo o período. Após a terapia com estatinas houve redução de 7,6mmHg e 5,2 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. O estudo relatou que o efeito foi mais pronunciado em indivíduos com menos de 65 anos, com pressão arterial sistólica maior que 140 mmHg e mais dislipidêmicos no início do tratamento, porém, não foi identificada relação entre a redução do LDL-c e a diminuição da pressão arterial entre os grupos<sup>39</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

A hipertensão arterial sistêmica e a hipercolesterolemia são fatores de risco para doenças cardiovasculares, o tratamento para essas comorbidades normalmente abrangem o tratamento da progressão da aterosclerose em pacientes hipertensos. As estatinas, principal classe terapêutica para redução de colesterol, apresenta benefícios clínicos para prevenção primária e secundária da doença cardiovascular. Além de benefícios na redução de lipídeos outras propriedades, chamadas pleiotrópicas, podem contribuir para os benefícios induzidos pelas estatinas na modulação da pressão arterial, sendo que resultados mais expressivos foram observados experimentalmente.

As reduções observadas na pressão arterial com estatinas são de pequena magnitude, porém podem ser clinicamente relevantes, trazendo benefícios na hipertensão arterial sistêmica associada com hipercolesterolemia, e a redução da pressão arterial também pode atenuar a aterogenicidade da hipercolesterolemia. Estes achados sugerem que as estatinas poderiam ser prescritas como coadjuvantes ao tratamento da hipertensão arterial nestes grupos de pacientes, mas não há de informações se sua utilização irá trazer redução adicional significativa em desfechos clínicos.

O efeito pleiotrópico da estatina sobre a função endotelial sugere que parte dos benefícios poderiam estar relacionados com um possível efeito anti-hipertensivo da droga. Porém, ainda são insuficientes as evidências sobre esse efeito. Os estudos desenhados para avaliar o efeito das estatinas na hipertensão arterial sistêmica apresentaram restrições metodológicas como a não utilização da pressão arterial como desfecho pré-especificado, a falta de utilização da MAPA-24 horas como método de aferição da pressão, o não controle dos fármacos anti-hipertensivos ou a ausência de cegamento para as diferentes intervenções. Portanto, a demonstração clara do efeito hipotensor das estatinas não está comprovado, principalmente em pacientes com risco cardiovascular elevado, como os hipertensos.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, *et al.* Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual bloodpressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349):1903-13. Erratum in: *Lancet*. 2003. 361(9362):1060.
- [2] Doggrell SA. Statins in the 21st century: end of the simple story? *Expert Opinion on Investigational Drugs*, Londres. 2010. 10(1):1755-1766.
- [3] Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, *et al.* Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005. 46(1):1855-62.
- [4] McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, *et al.* Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *Clin Endocrinol Metab*. 2002. 87(1):1451-58.
- [5] Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, *et al.* Statin effects

- beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur Heart J*. 2003. 24:225-48.
- [6] Koh KK, Quon MJ, Waclawiw MA. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? *Atherosclerosis*. 2008. 196:1-8.
- [7] Paradiso-Hardy FL, *et al.* The importance of in-hospital statin therapy for patients with acute coronary syndromes. *Pharmacotherapy*, Boston.2003.1:506-513.
- [8] Lievdot, J, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow — derived endothelial progenitor cells. *Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, 2001. 108:399-405.
- [9] Kusuyama, T, *et al.* The effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vascular progenitor. *Cells*. *Journal of Pharmacological Sciences*, Kyoto. 2006. 101:344-349. 2006.
- [10] Sever P, *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, Londres. 2003. 361:1149-1158.
- [11] Waldman A, Kritharides L. The pleiotropic effects of HMG Co-A reductase inhibitors: their role in osteoporosis and dementia. *Drugs*, Auckland. 2003. 63:139-152.
- [12] Gotto A, Farmer J. Heart Protection Study: expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention. *American Journal of Cardiology*, Dallas. 2003. 92:9i.
- [13] Weis M, *et al.* Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation*, Dallas. 2002. 105:739–745.
- [14] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, Londres. 2002. 420:868-874.
- [15] LAUFS, U.; BÖHM, M. Cardiac effects of statins – advancements and open questions. *Cardiovascular Research*, Londres. 2005. 66:427-429.
- [16] Habib J, *et al.* Rosuvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, decreases cardiac oxidative stress and remodeling in Ren2 transgenic rats. *Endocrinology*, Washington, D.C. 2007. 148:2181-2188.
- [17] Mcfarlane R. *et al.* Pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Washington, D.C. 2002. 87:1451-1458.
- [18] Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium Dependent Effects of Statins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, New York. 2003. 23:729-736.
- [19] Weis M, *et al.* Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation*, Dallas. 2002. 105:739–745.
- [20] Turner MA, *et al.* Simvastatin inhibits TNF $\alpha$ -induced invasion of human cardiac myofibroblasts via both MMP-9- dependent and -independent mechanisms. *Journal of Molecular and Celular Cardiology*, Londres. 2007. 43:168-176.
- [21] Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 1999. 100:2131-34.
- [22] Santos RAS, Ferreira AJ, Pinheiro SVB. Papel do sistema renina-angiotensina. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD, editores. *Hipertensão*. Elsevier. 2006. (1)66-75.
- [23] Mehta JL, Li D. Facilitative interaction between angiotensin II and oxidized LDL in cultured human coronary artery endothelial cells. *Journal of Renin-AngiotensinAldosterone System*, Londres. 2001. 2:70-76.
- [24] Terzoli L, *et al.* Lowering of elevated ambulatory blood pressure by HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, New York. 2005. 46:310-315.
- [25] Wassmann, S. *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*, Dallas.2001. 37:1450-1457.
- [26] Shiota M, *et al.* Pharmacogenomics of cardiovascular pharmacology: molecular network analysis in pleiotropic effects of statin – an experimental elucidation of the pharmacologic action from protein-protein interaction analysis. *Journal of Pharmacological Sciences*, Kyoto. 2008. 107:15-19.
- [27] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, *et al.* For the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008. 359:2195-207.
- [28] Shepherd J, Cobber SM, Ford I, *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995. 333:1301-7.
- [29] The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet*. 1994. 344:1383-89.
- [30] Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori F, Soro A, Parpaglia PP, *et al.* Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension*. 1999. 34:1281-86.
- [31] Koh KK, Quon MJ, Han SH, *et al.* Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2005; 45:1088-93.
- [32] Bragulat, E. *et al.* Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension*, Dallas. 2001. 37:444-448.
- [33] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017. 38:2459.
- [34] Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, *et al.* Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011. 365:2078.
- [35] Sposito AC, *et al.* Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *American Journal of Cardiology*, Dallas. 1999. 83:1497-1499.
- [36] Design, rational, and baseline characteristics of the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project—a combined analysis of three large-scale randomized trials: Long-term Intervention with pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), and West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Am J Cardiol* 1995.

76:899-905.

- [37] Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, *et al.* Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011. 32:1409.
- [38] Prandin MG, Cicero AFG, Dormi A, *et al.* Prospective evaluation of the effect of statins on blood pressure control in hypertensive patients in clinical practice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009.
- [39] Gianella A, *et al.* Rosuvastatin treatment prevents progressive kidney inflammation and fibrosis in stroke-prone rats. *American Journal of Pathology*, Bethesda. 2007. 170:1165-1177.