

José Marcos Girardi\*  
Nádia Resende Barbosa Raposo\*\*  
Antônio Alves de Couto\*\*\*

### RESUMO

Hipertensão arterial e dislipidemia são fatores de risco conhecidos e sinérgicos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e o controle adequado de ambos os fatores é importante para alcançar redução de morbi-mortalidade. Estatinas, inibidores da 3-hidroxi-3 metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase têm se mostrado efetivas em prevenir eventos coronarianos e cerebrovasculares em pacientes normotensos e hipertensos. Estes medicamentos reduzem a lipoproteína de baixa densidade e também inibem muitos componentes funcionais e estruturais do processo aterosclerótico, como, por exemplo, 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. Adicionalmente, 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, entre outros efeitos. Dessa forma, torna-se racional observar a redução de pressão arterial em pacientes hipercolesterolêmicos em uso de estatinas. Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que apesar das ações vasoprotetoras oferecidas pelas estatinas, seus efeitos hipotensores são modestos.

**Palavras-chave:** Anti-hipertensivos. Inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases. Revisão.

### 1 INTRODUÇÃO

Com a introdução das estatinas em 1987, inaugurou-se uma nova era no controle de pacientes com dislipidemia. A redução de dez a 15% do colesterol sérico oferecida pelos fibratos ou niacina dificultava o controle da hiperlipidemia em pacientes com doença de artéria coronária (DAC), principalmente decorrente de estudos prévios que não demonstraram melhora na sobrevida com o uso destes agentes, reduzindo o interesse nas prescrições (CHOPRA; CHOKSI; CA-VUSOGLU, 2007; LEWINGTON et al., 2007). Após a publicação do estudo 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study (PEDERSEN et al., 1994), se definiu o papel das estatinas na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, como terapêutica redutora de riscos. Observa-se nas análises de dados do estudo *Heart Protection Study* (HPS) em 2002 que alguns dos

efeitos benéficos associados com estatinas são independentes da redução sérica de colesterol, conhecidos como efeitos pleiotrópicos, que têm gerado profundo interesse sobre o potencial impacto na doença cardiovascular, como estabilização da placa e o benefício na sobrevida pelo uso de estatina na síndrome coronária aguda (PARADISO-HARDY et al., 2003). Medicamentos desta classe terapêutica atuam favoravelmente na mobilização de células progenitoras endoteliais (LIEVADOT et al., 2001) e também na inibição de células progenitoras de músculo liso (KUSUYAMA et al., 2006). Pacientes que recebem estatinas apresentam ainda redução do risco absoluto de doença cerebrovascular e acidente vascular encefálico (SEVER et al., 2003) melhora no grau de demência e possível benefício na osteoporose (WALDMAN; KRITHA-

\* Universidade Federal de Juiz de Fora, Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário e Faculdade de Farmácia e Bioquímica – Juiz de Fora, MG  
E-mail: jgirardi@cardiol.br

\*\* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica – Juiz de Fora, MG.

\*\*\* Universidade Federal Fluminense, Centro de Ciências Médicas – Niterói, RJ.

RIDES, 2003). O estudo HPS (*Heart Protection Study*) (GOTTO; FARMER, 2003) também descreve um papel protetor das estatinas na cancerogênese. Este fenômeno foi explicado por alterações no padrão de vascularização dos tumores pela modificação da angiogênese ocasionada pela terapia com estes agentes (WEIS et al., 2002). Ao mesmo tempo em que estudos clínicos e experimentais apontam para benefícios cardiovasculares adicionais, independentes da redução de colesterol, os mecanismos precisos estão ainda por serem totalmente compreendidos, sendo que abre-se a possibilidade de um novo enfoque para as estatinas, atuando como coadjuvantes à terapia anti-hipertensiva. Estudos demonstram relação entre o uso de estatinas e reduções adicionais na pressão arterial. A observação de que hipercolesterolemia é frequentemente observada em pacientes com hipertensão arterial, leva-nos a acreditar que estes fatores estejam inter-relacionados. Acreditamos que as discretas reduções pressóricas observadas com o uso de estatinas em pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos sejam relevantes clinicamente. Revisamos a literatura e apresentamos dados de mecanismos envolvidos na redução pressórica oferecida pelas estatinas.

## 2 DISCUSSÃO

Estudos clínicos 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 (KOH; QUON; WACLAWIW, 2008; WALLEY et al., 2004).

### 2.1 Efeitos anti-ateroscleróticos e pleiotrópicos das estatinas sobre a árvore vascular

O colesterol LDL exerce propriedades trombogênicas, inflamatórias, mitogênicas, vasoconstritoras, e favorece o desenvolvimento da aterosclerose, importante fator na gênese de eventos cardiovasculares adversos. Análises histológicas de placas ateroscleróticas revelam que a lesão se inicia após ruptura do endotélio, migração de monócito, aumento da permeabilidade subendotelial, oxidação de LDL, formação de células espumosas e proliferação de músculo liso (LIBBY, 2002). Estas alterações clássicas levam ao desenvolvimento da estria gordurosa e placa fibro-gordurosa, caracterizando a doença aterosclerótica. Injúria e inflamação endotelial são eventos centrais para o desenvolvimento e propagação da aterosclerose, atenuados pelas estatinas, através da síntese de óxido nítrico endotelial mediada por eNOS, diminuição na produção de espécies reativas de oxigênio e efeitos macroscópicos sobre a parede arterial (GOLDSTEIN; BROWN,

1990; LIBBY, 2002). Tem sido demonstrado que as estatinas são efetivas na prevenção de eventos clínicos e atenuam a disfunção endotelial (DOGGRELL, 2001; TURNER et al., 2007).

Inibindo a síntese do ácido L-mevalônico, impedem também a síntese de outros isoprenóides intermediários na biosíntese de colesterol, como geranilgeranil pirofosfato. Os isoprenóides, farnesil pirofosfato e geranilgeranil-pirofosfato, se ligam a proteínas sinalizadoras, modificando-as, processo conhecido como prenilação (LIBBY, 2002; SHITARA; SUGYIAMA, 2006). Os fixadores lipídicos, Ras e Ras-like, Rho, Rab, Rac, Ral ou Rap, determinam estresse oxidativo, disfunção endotelial e aterosclerose. 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 (LAUFS; BÖHM, 2005) contribuindo para elevação da pressão arterial, albuminúria e disfunção glomerular progressiva (HABIB et al., 2007; MCFARLANE et al., 2002). Estatinas bloqueiam a prenilação (VAN AELST; D'SOUZA-SCHOREY, 1997) 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) (MCFARLANE et al., 2002) inibidor endógeno do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) (WOLFRUM; JENSEN; LIAO, 2003). Exposição do endotélio à LDL oxidada favorece a liberação de endotelina-1 (MARTIN-NIZARD et al., 1991) e a expressão de receptores tipo 1 (AT1) da angiotensina II, sendo que as estatinas modulam a expressão de RNA mensageiro de preproendotelina-1 (HERNANDEZ-PERERA et al., 1998) e atenuam a função biológica da angiotensina II (WASSMANN et al., 2001). Shiota e outros (2008) sugerem que muitos efeitos pleiotrópicos das estatinas ocorrem através da ativação de vias mediadas pela proteína quinase Akt, que aumenta a atividade de eNOS via proteína de choque térmico 90 (HSP 90), com aumento da produção de óxido nítrico, síntese proteica e proliferação celular (SHIOTA et al., 2008) o que acarreta inibição de apoptose (KUREISHI et al., 2000).

## 2.2 Mecanismos envolvidos no nexo entre colesterol e pressão arterial: ensaios experimentais e clínicos

A constatação de resposta pressórica exagerada ao estresse em pacientes hiperlipêmicos e a observação de que muitos pacientes hipercolesterolêmicos sejam portadores de hipertensão arterial sugerem que o colesterol plasmático esteja de certa forma, envolvido no controle e/ou regulação da pressão arterial (KOH; QUON; WACLAWIW, 2008). Os benefícios atribuídos às estatinas sobre o endotélio vascular, diretamente via redução do colesterol plasmático e indiretamente via ações pleiotrópicas, apontam para a possibilidade de serem efetivas na redução de pressão arterial em pacientes hipertensos-hipercolesterolêmicos (KOH; QUON; WACLAWIW, 2008; ZHOU et al., 1991).

A supra-regulação de NO, associada à redução de estresse oxidativo com conseqüente redução do espessamento, restauração da função endotelial e melhora da complacência de grandes artérias podem contribuir para esta eficácia anti-hipertensiva (ZHOU et al., 1991). 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 NO 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 NO endotelial é benéfico ou maléfico depende da produção concomitante de superóxido no microambiente onde o NO é sintetizado e liberado. Na presença de altas concentrações de superóxido, a atividade de NO não é apenas reduzida, mas também é transformada em peroxinitrito, uma molécula oxidante com efeitos pró-aterogênicos (HENSLEY et al., 2000; TOMASIAN; KEANEY; VITA, 2000).

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 hipercolesterolêmicos; além disso, também são capazes de reduzir a resposta vasoconstritora à infusão de angiotensina II (NICKE-NIG et al., 1999). Por outro lado, ativação do receptor AT1 pela angiotensina II promove estresse oxidativo, inicia o processo inflamatório e produção de IL-6 (SCHIEFFER et al., 2000) estimula o crescimento e migração de células do músculo liso vascular para formação da placa (MEHTA; LI, 2001). Apoptose da célula de músculo liso, evento inicial da ruptura da placa, é induzido pela angiotensina II e pode ser atenuado por seus antagonistas (LEMAY; HAMEY; DE BLOIS, 2000; MALLAT; TEDGUI, 2000). Este efeito anti-hipertensivo pode ser reforçado pela redução

na liberação e nos níveis circulantes do vasoconstritor E-1 (HERNANDEZ-PERERA et al., 1998).

Outro 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 NO e leva à disfunção endotelial, eventos que induzem sensibilidade ao sal (BRAGULAT et al., 2001). 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 (CLARET; GARAY; GIRAUD, 1978). Terapia com estatinas reduz o conteúdo de colesterol das membranas celulares, a concentração de sódio e aumenta a atividade dos transportadores deste íon (LIJNEN; ECHEVARIA-VAZQUEZ; PETROV, 1996). 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 conseqüente constrição microvascular (ZHOU et al., 1991) favorecendo o desenvolvimento de hipertensão arterial (SPOSITO, 2004).

Efeitos de estatinas potentes na pressão arterial foram avaliados experimentalmente (SUSIC et al., 2003; YAO et al., 2009; WASSMANN et al., 2001). Wassmann e outros (2001) randomizaram ratos normocolesterolêmicos, espontaneamente hipertensos e trataram um grupo por 30 dias com atorvastatina vs grupo controle. Ao final do período de estudo, a pressão sistólica (PS) foi comparada pela pletismografia. Os autores relataram redução significativa na pressão arterial sistólica no grupo tratado com atorvastatina e atribuíram este efeito à melhora da função endotelial, conseqüentemente maior vasodilatação. Observaram, ainda, diminuição significativa da expressão de receptor AT1 da angiotensina II na parede dos vasos tratados com estatina, o que poderia explicar menor efeito vasoconstritor. Esta diminuição de receptores AT1 foi também correlacionada com redução da liberação de radicais livres, fenômeno explicado por sub-regulação da via NADPH ox, subunidade p22phox.

Susic e outros (2003) 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 NO. Observaram que ocorreu redução significativa da pressão arterial em ratos espontaneamente hipertensos, mas os autores não observaram redução da hipertrofia ventricular esquerda.

No modelo de hipertensão arterial por sobrecarga sódica, observa-se alterações renais, como inflamação, proteinúria, degeneração de podócitos e fibrose.

Objetivou-se avaliar os efeitos de sinvastatina (lipofílica) e rosuvastatina (hidrofílica) sobre estes eventos patológicos. 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 marcadamente diferente. Em particular, sem alterar níveis plasmáticos de lípides ou pressão arterial, rosuvastatina demonstrou efeito renoprotetor por preservar a morfologia renal e reduzir eventos inflamatórios, não observados com sinvastatina (GIANELLA et al., 2007).

Yao e outros (2009) relataram que após 10 semanas de tratamento com atorvastatina (50 mg/kg/dia) ou amlodipina (2 mg/kg/dia), ou ambos, ratos geneticamente hipertensos apresentaram discreta, porém significativa redução da PS avaliada por plethismografia, em comparação com o grupo placebo ( $186,13 \pm 7,51$ ,  $181,80 \pm 9,26$  e  $182,20 \pm 6,61$  mmHg, respectivamente, *vs*  $202,25 \pm 8,05$  mmHg,  $p < 0,05$ ).

Estudos clínicos também têm examinado o impacto da terapia com estatina sobre a pressão arterial, principalmente em indivíduos hipercolesterolêmicos e hipertensos. Sposito e outros (1999) analisaram a redução da pressão arterial obtida após tratamento com estatina. Este ensaio clínico randomizado avaliou 70 pacientes hipertensos, hipercolesterolêmicos selecionados após três meses de dieta hipocolesterolêmica. Estes pacientes foram randomizados em dois grupos de 35 para receberem enalapril 20 mg/dia ( $n=35$ ) ou lisinopril 40 mg/dia ( $n=35$ ). Dezoito pacientes receberam ainda 20 mg de lovastatina ou 10 mg de pravastatina ( $n=17$ ). Inibidores da enzima conversora da angiotensina foram ajustados a fim de manter a pressão diastólica (PD) baixo de 95 mmHg, durante as primeiras oito semanas de tratamento em ambos os grupos, assim como a dose de estatina, a fim de manter o nível de colesterol abaixo de 200 mg/dL. Ao final de quatro semanas de tratamento, os autores relataram redução similar na pressão arterial em ambos os grupos, porém, após 16 semanas, o grupo tratado com estatina apresentou maior redução na PD, do que o grupo que recebeu apenas orientação dietética. O mesmo foi observado em relação à pressão média; a PS reduziu, porém não significativamente. Assim, sugeriram que a terapia com estatina poderia estar envolvida na redução adicional da pressão arterial em pacientes hipertensos e hiperlipidêmicos que receberam tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Glorioso e outros (1999) testaram a hipótese de que estatina reduziria a pressão arterial. O estudo envolveu 30 pacientes com hipercolesterolemia moderada e hipertensão arterial não tratada (pres-

ção arterial sistólica e diastólica  $149 \pm 6$  mmHg e  $97 \pm 2$  mmHg, respectivamente), que foram randomizados em estudo duplo-cego, cruzado, para placebo ou pravastatina (20-40 mg/dia). Pacientes receberam o tratamento por 16 semanas e a seguir, participaram do braço oposto do estudo. Os autores acreditam que a restauração da função endotelial promovida pela estatina foi responsável pelo efeito anti-hipertensivo. Os autores reportaram redução significativa no LDL colesterol, colesterol total, pressão arterial sistólica e diastólica, no grupo tratado com pravastatina, efeitos que desapareceram após a retirada da medicação.

Posteriormente, Borghi e outros (2000) avaliaram a redução da pressão arterial pelo uso de estatinas em pacientes hipertensos hipercolesterolêmicos. O objetivo do estudo foi comparar modificações na pressão arterial em 41 pacientes com hipertensão arterial e hipercolesterolemia, em uso de medicação anti-hipertensiva e tratado por três meses com estatina (grupo 1; pravastatina ou sinvastatina) e com dois outros grupos com hipertensão arterial e hipercolesterolemia (grupo 2,  $n=44$ ) ou hipertensão arterial e normocolesterolemia (grupo 3,  $n=45$ ) também em uso de anti-hipertensivos, mas com tratamento dietético apenas. Após três meses de evolução, observou-se maior redução na pressão arterial sistólica (PS) e diastólica (PD) no grupo 1 ( $\Delta PS/PD$ ,  $-11,3 \pm 3 / -10,6 \pm 2\%$ ), quando comparado com grupo 2 ( $\Delta SBP/DBP$ ,  $-6,6 \pm 2 / -6,1 \pm 2\%$ ;  $p < 0,05$ ) e grupo 3 ( $\Delta SBP/DBP$ ,  $-6,9 \pm 2 / -6,8 \pm 1,5\%$ ;  $p < 0,05$ ). Nos pacientes tratados com estatina houve uma correlação entre a redução da pressão arterial diastólica e o nível de colesterol plasmático, mas este fenômeno não foi observado em relação à pressão arterial sistólica. Os autores postulam que o efeito anti-hipertensivo adicional produzido pelas estatinas pode ser devido a efeito hipotensor direto da estatina, a capacidade da estatina em melhorar a sensibilidade da parede vascular aos anti-hipertensivos e/ou decorrente de sinergismo direto entre estatinas e anti-hipertensivos. Os investigadores concluíram que em pacientes com hipertensão arterial e hipercolesterolemia, o uso de estatina não apenas melhora o perfil lipídico, mas significativamente melhora o controle da pressão arterial.

Strazzulo e outros (2007) relataram em metanálise com 20 estudos randomizados e controlados, que as estatinas reduzem discretamente, porém de maneira significativa, a pressão arterial sistólica principalmente no subgrupo com pressão arterial acima de 130 mmHg (1,9 mm Hg no total de pacientes e 4,0 mm Hg em pacientes com pressão arterial sistólica acima de 130 mmHg).

Em recente estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, Golomb e outros (2008) observaram

reduções na pressão arterial sistólica e diastólica com estatinas hidrofílica (pravastatina – 40 mg) e lipofílica (sinvastatina - 20 mg) após seis meses de tratamento, sendo que este efeito desapareceu dois meses depois da interrupção do mesmo. Este efeito foi observado mesmo nos pacientes normotensos. Foram incluídos neste referido estudo 973 pacientes (homens e mulheres) com níveis de LDL colesterol variando de 115 a 190 mg/dL, sendo excluídos os casos de cardiopatia conhecida e *diabetes mellitus*. Os autores atribuíram o efeito anti-hipertensivo das estatinas à supra-regulação e/ou ativação de eNOS, que possui potente efeito vasodilatador, com melhora da função endotelial e vasodilatação fluxo-mediada. Isto explicaria o efeito anti-hipertensivo transitório atribuído às estatinas, já que com sua suspensão, desapareceu a ativação sobre eNOS.

Constatou-se que o efeito redutor da expressão de receptor AT1 da angiotensina II pelas estatinas é atenuado ou ausente em certos grupos de pacientes, como nos diabéticos ou em pacientes com HDL colesterol baixo. No estudo *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*, 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). Inversamente, Bautista (2009) observou que os efeitos das estatinas sobre a PS foram similares em indivíduos com HDL colesterol alto e baixo, mas relacionados à PD foram limitados a indivíduos com baixos níveis de HDL colesterol ( $\leq 40$  mg/dL). Este estudo realizado em 10.531 indivíduos demonstra que as estatinas significativamente reduzem a PS e PD. Uma redução média de 1,8 mmHg na PS foi evidenciada entre usuários de estatinas em relação aos não usuários ( $p=0,05$ ). Redução significativa na PS foi observada em indivíduos em uso de anti-hipertensivos (média de 3,3 mmHg,  $p=0,02$ ), para todos os níveis pressóricos, e entre os não usuários de anti-hipertensivos, somente naqueles com PS  $\geq 140$  mmHg (média de 4,6 mmHg,  $p<0,01$ ). Ao contrário, estatinas reduzem igualmente a PD (média de 1,9 mmHg,  $p<0,01$ ), com ou sem uso de anti-hipertensivos, sendo maior o efeito para maiores níveis pressóricos.

Efeitos da dose média de 16 mg de atorvastatina foram investigados sobre a complacência arterial em pacientes normotensos hipercolesterolêmicos. Após 20 semanas de tratamento, o índice de elasticidade das pequenas artérias aumentou em 21%. Houve significativa redução na pressão arterial sistólica e diastólica (6 e 3 mmHg, respectivamente) (LEIBOVITZ et al., 2001). Outros estudos não relataram redução na pressão arterial com estatinas em pacientes hipercolesterolêmicos e normotensos. Kool e outros (1995)

avaliaram pacientes com hipercolesterolemia primária que receberam pravastatina 40 mg/dia ou placebo por oito semanas e verificaram que a pressão arterial não foi influenciada pela pravastatina. Em outro estudo com pacientes hipercolesterolêmicos (BALDASSARRE et al., 1999), pravastatina (40 mg/dia) não alterou a pressão arterial, resistência vascular ou complacência arterial.

Resultados conflitantes relacionados à redução da pressão arterial com estatinas podem ser explicados por limitações metodológicas (técnicas de mensuração da pressão arterial), ou a diferentes efeitos das estatinas em diversas condições biológicas, como idade, níveis de colesterol ou de pressão arterial.

Terzoli e outros (2005) realizaram estudo clínico para avaliar resultados conflitantes em relação à redução da pressão arterial com estatinas. Pacientes com colesterol acima de 200 mg/dL e sem tratamento prévio com estatinas, foram submetidos à monitorização ambulatorial da pressão arterial por 24 horas e foram classificados como normotensos ou hipertensos. Os mesmos foram randomizados a receberem estatina (sinvastatina ou pravastatina 10-20 mg/dia ou atorvastatina 5-10 mg/dia) ou tratamento dito controle (lecitina de soja 20 g/dia) por dois meses, após isto, a monitorização ambulatorial da pressão arterial por 24 horas foi repetida. Não se observou nenhuma redução da pressão arterial no grupo de pacientes normotensos. Ao contrário, pacientes hipertensos tratados com estatina apresentaram redução na pressão arterial sistólica e diastólica (5,7 e 3,5 mmHg, respectivamente, ambos  $p<0,001$ ); este efeito foi observado nos valores diurnos e não nos valores noturnos. A redução da pressão arterial esteve significativamente correlacionada ao nível basal de PS e diastólica, mas não com a concomitante redução de colesterol pela estatina. Estatinas reduziram moderadamente, mas significativamente a pressão arterial, principalmente em pacientes hipertensos.

### 3 CONCLUSÃO

Hipertensão arterial e hipercolesterolemia, dois importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares, frequentemente estão presentes no mesmo indivíduo. Assim, o tratamento poderá abranger as propriedades benéficas de medicamentos utilizados para tratar a progressão da aterosclerose em pacientes hipertensos. Estatinas, principal classe terapêutica para redução de colesterol, apresenta benefícios clínicos para prevenção primária e secundária de 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. Reduções observadas na pressão arterial com estatinas são de pequena magnitude, porém podem ser clinicamente relevantes, trazendo benefícios na hipertensão arterial associada com hipercolesterolemia, e a redução da pressão arterial também pode atenuar a aterogenicidade da hipercolesterolemia. Em pacientes hipertensos com indicação para prescrição de estatinas, quer seja por concomitante hipercolesterolemia, diabetes

ou infarto do miocárdio prévio, poderíamos especular se a dosagem e o número de anti-hipertensivos necessários para atingir o controle satisfatório da pressão arterial poderiam ou não serem reduzidos. Estes achados sugerem que as estatinas poderiam ser prescritas como coadjuvantes ao tratamento da hipertensão arterial nestes grupos de pacientes, mas não dispomos ainda de informações se sua utilização irá trazer redução adicional significativa em desfechos clínicos.

## Antihypertensive effect of statins

### ABSTRACT

Hypertension and dyslipidemia are known and synergistic risk factors to development of cardiovascular diseases and appropriate control of both factors is essential to achieve reduction of morbidity and mortality. Statins, inhibitors of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors have shown effective in preventing coronary and cerebrovascular events in normotensive and hypertensive patients. These medications reduce low-density lipoprotein and also inhibit many functional and structural components of the atherosclerotic process, for example, reduced hypertrophy and proliferation of smooth muscle, deposition of fibrin, collagen, improve endothelial function, reduce the levels of cytokines inflammatory and the reactive oxygen species. In addition, statins promote down-regulation of type 1 receptors of angiotensin II and endothelin, normalize the salt sensitivity promoted by hypercholesterolemia and act on the calcium kinetics by favoring microvascular vasodilation, among other effects. Thus, it turns rational to observe the reduction of blood pressure in hypercholesterolemic patients using statins. Clinical and experimental studies have shown that despite the actions vasoprotective offered by statins, its hypotensive effects are modest.

Keywords: Antihypertensive Agents. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors. Review.

### REFERÊNCIAS

BALDASSARRE, D. et al. Effect of plasma cholesterol reduction by pravastatin on the functional properties of forearm arteries in hypercholesterolemic patients. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, Naples, v. 9, p. 108-117, 1999.

BAUTISTA, L. E. Blood pressure-lowering effects of statins: Who benefits? **Journal of Hypertension**, Londres, v. 27, p. 1478-1484, 2009.

BORGHI, C. et al. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia, **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 35, p. 549-555, 2000.

BRAGULAT, E. et al. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 37, p. 444-448, 2001.

CHOPRA, V.; CHOKSI, P. U.; CAVUSOGLU, E. Beyond lipid lowering: the anti-hypertensive role of statins. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, New York, v. 21, p. 161-169, 2007.

CLARET, M.; GARAY, R.; GIRAUD, F. The effect of membrane cholesterol on the sodium pump in red blood cells. **The Journal of Physiology**, Londres, v. 274, p. 247-263, 1978.

DOGGRELL, S. A. Statins in the 21st century: end of the simple story? **Expert Opinion on Investigational Drugs**, Londres, v. 10, p. 1755-1766, 2001.

GIANELLA, A. et al. Rosuvastatin treatment prevents progressive kidney inflammation and fibrosis in stroke-prone rats. **American Journal of Pathology**, Bethesda, v. 170, p. 1165-1177, 2007.

GLORIOSO, N. et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. **Hypertension**, Dallas, v. 34, p. 1281-1286, 1999.

GOLDSTEIN, J. L. L.; BROWN, M. S. Regulation of the mevalonate pathway. **Nature**, Londres, v. 343, p. 425-430, 1990.

GOLOMB, B. A. et al. Reduction in Blood Pressure With Statins. Results From the UCSD Statin Study, a Randomized Trial. **Archives of Internal Medicine**, San Francisco, v. 168, p. 721-727, 2008.

GOTTO, A.; FARMER, J. Heart Protection Study: expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention. **American Journal of Cardiology**, Dallas, v. 92, p.3i-9i, 2003.

- 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., v. 148, p. 2181-2188, 2007.
- HENSLEY, K. et al. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. **Free Radical Biology and Medicine**, San Diego, v. 28, p. 1456-1462, 2000.
- HERNANDEZ-PERERA, O. et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. **Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 101, p. 2711-2719, 1998.
- KOH, K. K.; QUON, M. J.; WACLAWI, M. A. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? **Atherosclerosis**, [Irlanda], v. 196, p. 1-8, 2008.
- KOOL, M. et al. Does lowering of cholesterol levels influence functional properties of large arteries? **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 48, p. 217-223, 1995.
- KUREISHI, Y. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. **Nature Medicine**, New York, v. 6, p. 1004-1010, 2000.
- KUSUYAMA, T. et al. The effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vascular progenitor cells. **Journal of Pharmacological Sciences**, Kyoto, v. 101, p. 344-349, 2006.
- LAUFS, U.; BÖHM, M. Cardiac effects of statins – advancements and open questions. **Cardiovascular Research**, Londres, v. 66, p. 427-429, 2005.
- LEIBOVITZ, E. et al. Treatment with atorvastatin improves small artery compliance in patients with severe hypercholesterolemia. **American Journal of Hypertension**, New York, v. 14, p. 1096-1098, 2001.
- LEMAY, J.; HAMET, P.; DE BLOIS, D. Losartan-induced apoptosis as a novel mechanism for the prevention of vascular lesion formation after injury. **Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, Londres, v. 1, p. 46-50, 2000.
- LEWINGTON, S. et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. **The Lancet**, Londres, v. 370, p. 1829-1839, 2007.
- LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, Londres, v. 420, p. 868-874, 2002.
- LIJNEN, P.; ECHEVARIA-VAZQUEZ, D.; PETROV, V. Influence of cholesterol lowering on plasma membrane lipids and function. **Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology**, Madrid, v. 18, p. 123-136, 1996.
- LIEVADOT, J. et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow — derived endothelial progenitor cells. **Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 108, p. 399-405, 2001.
- MALLAT, Z.; TEDGUI, A. Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance. **British Journal of Pharmacology**, Londres, v. 130, p. 947-962, 2000.
- MARTIN-NIZARD, F. et al. Modified low density lipoproteins activate human macrophages to secrete immunoreactive endothelin. **FEBS Letters**, Heidelberg, v. 293, p. 127-130, 1991.
- MCFARLANE, R. et al. Pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Washington, D.C., v. 87, p. 1451-1458, 2002.
- MEHTA, J. L.; LI, D. Facilitative interaction between angiotensin II and oxidized LDL in cultured human coronary artery endothelial cells. **Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, Londres, v. 2, p. D70-S76, 2001.
- NICKENIG, G. et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. **Circulation**, Dallas, v. 100, p. 2131-2134, 1999.
- PARADISO-HARDY, F. L. et al. The importance of in-hospital statin therapy for patients with acute coronary syndromes. **Pharmacotherapy**, Boston, v. 23, p. 506-513, 2003.
- PEDERSEN, T.R. et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet**, v. 344, p. 1383-1389, 1994.
- SCHIEFFER, B. et al. Expression of angiotensin II and interleukin-6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. **Circulation**, Dallas, v. 101, p. 1372-1378, 2000.
- 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 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. **The Lancet**, Londres, v. 361, p. 1149-1158, 2003.
- 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, v. 107, p. 15-19, 2008.
- SHITARA, Y.; SUGIYAMA, Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. **Pharmacology & Therapeutics**, Kansas City, v. 112, p. 71-105, 2006.

SPOSITO, A.C. Emerging insights into hypertension and dyslipidaemia synergies. **European Heart Journal Supplements (Supplement G)**, London, v. 6, p. G8-G12, 2004.

SPOSITO, A. C. 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, v. 83, p. 1497-1499, 1999.

STRAZZULLO, P. et al. Do Statins Reduce Blood Pressure?: a meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. **Hypertension**, Dallas, v. 49, p. 792-798, 2007.

SUSIC, D. et al. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. **Journal of the American College of Cardiology**, San Diego, v. 42, p. 1091-1097, 2003.

TERZOLI, L. et al. Lowering of elevated ambulatory blood pressure by HMG-CoA reductase inhibitors. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 46, p. 310-315, 2005.

TOMASIAN, D.; KEANEY, J. F.; VITA, J. A. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. **Cardiovascular Research**, Londres, v. 47, p. 426-435, 2000.

TURNER, M. A. et al. Simvastatin inhibits TNF $\alpha$ -induced invasion of human cardiac myofibroblasts via both MMP-9-dependent and -independent mechanisms. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, Londres, v. 43, p. 168-176, 2007.

VAN AELST, L.; D'SOUZA-SCHOREY, C. Rho GTPases and signaling networks. **Genes & Development**, New York, v. 11, p. 2295-2322, 1997.

YAO, L. et al. Effects of atorvastatin on calcium regulating proteins: a possible mechanism to repair cardiac dysfunction in spontaneously hypertensive rats. **Basic Research in Cardiology**, Heidelberg, v. 104, p. 258-268, 2009.

WALDMAN, A.; KRITHARIDES, L. The pleiotropic effects of HMG Co-A reductase inhibitors: their role in osteoporosis and dementia. **Drugs**, Auckland, v. 63, p. 139-152, 2003.

WALLEY, T. et al. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. **BMJ - British Medical Journal**, Londres, v. 328, p. 385-386, 2004.

WASSMANN, S. et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. **Hypertension**, Dallas, v. 37, p. 1450-1457, 2001.

WEIS, M. et al. Statins have biphasic effects on angiogenesis. **Circulation**, Dallas, v. 105, p. 739-745, 2002.

WOLFRUM, S.; JENSEN, K. S.; LIAO, J. K. Endothelium-Dependent Effects of Statins. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, New York, v. 23, p. 729-736, 2003.

ZHOU, Q. et al. The effect of cholesterol on the accumulation of intracellular calcium. **Biochimica et Biophysica Acta**, Maryland Heights, v. 1085, p. 1-6, 1991.

Enviado em 31/3/2010

Aprovado em 20/5/2010