

Autores: Maria Cristina de Oliveira Izar<sup>1</sup>, Sílvio Alves Barbosa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - S.P. – Brasil; <sup>2</sup>Instituto do Coração, Universidade de São Paulo – São Paulo – S.P. - Brasil

ARTIGO COMENTADO

1. Título original

**Statins and Blood Pressure: Do Statins Reduce Blood Pressure?**

**A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials (Hypertension 2007;49:792-798).**

**Autores: Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, et al.**

Título em Português:

**Estatinas e pressão arterial: As estatinas reduzem a pressão arterial? Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados**

2. Resumo:

Uma metanálise foi realizada para avaliar os efeitos dos inibidores da 3hidroxi-3metilglutaril-coenzima A redutase (estatinas) nos níveis de pressão arterial em humanos, incluindo ensaios clínicos randomizados (20 estudos e 828 pacientes), nos quais o tratamento anti-hipertensivo concomitante, quando presente, permaneceu inalterado durante todo o período dos estudos. Duzentos e noventa e um pacientes receberam estatina e 272 receberam placebo, em estudos realizados com grupos paralelos, enquanto 265 pacientes participaram de estudos do tipo *crossover* recebendo estatina e placebo (ou probucol, em um desses estudos). A pressão arterial sistólica foi significativamente reduzida nos pacientes recebendo estatinas quando comparados aos que receberam placebo ou um hipolipemiante controle (diferença média: -1,9 mm Hg; IC 95%: -3,8 a -0,1). O efeito foi maior quando a análise se restringiu a estudos em que a pressão arterial sistólica basal era > 130 mm Hg ( $\Delta$  pressão sistólica: -4,0; IC 95%: -5,8 a -2,2 mm Hg). Houve tendência para menor pressão arterial diastólica em pacientes recebendo terapia com estatinas quando comparados aos controles: -0,9 mm Hg (IC 95%: -2,0 a 0,2) em geral e -1,2 mm Hg (IC 95%: -2,6 a 0,1) em estudos onde a pressão diastólica basal era >80 mm Hg. De modo geral, quanto maior a pressão arterial basal, maior o efeito das estatinas na pressão arterial (P=0,066 para a pressão arterial sistólica e P=0,023 para a pressão arterial diastólica). A resposta da pressão arterial às estatinas foi independente da idade, de mudanças no colesterol sérico, ou da duração do estudo. Em conclusão, a terapia com estatinas promove um efeito hipotensor discreto, mas estatisticamente significativo nos níveis de pressão arterial.

**Palavras chave:** pressão arterial, hipertensão, arterial, hipercolesterolemia, tratamento farmacológico, estatinas, metanálise

### 3. Análise crítica e comentários:

Essa metanálise incluiu apenas resultados de estudos randomizados, publicados na língua inglesa como artigos originais em periódicos com sistema de revisão por pares, e desde que nesses estudos houvesse menção da utilização de placebo idêntico ao fármaco ativo ou de outro hipolipemiante como comparador, de maneira cega. Foram incluídos estudos que permitissem o cálculo da variação da pressão arterial durante o tratamento e também que deixassem explícito que mudanças na dose do agente anti-hipertensivo não teriam ocorrido durante o estudo. Não foram incluídos estudos onde o tratamento anti-hipertensivo e o hipolipemiante foram iniciados na mesma ocasião. Os autores encontraram 175 artigos originais e 63 revisões que preenchessem os critérios de busca nas bases de dados consultadas (Medline, Embase, HTA, entre outros). Destes, 20 estudos foram selecionados por preencherem todos os critérios de elegibilidade. Os dados foram levantados por dois revisores independentes e as discrepâncias arbitradas por um terceiro revisor. Foram analisados os possíveis vieses de publicação, o grau de heterogeneidade entre os estudos, e por meio de uma meta-regressão avaliou-se se alguns fatores, tais como, os níveis basais da pressão arterial, a duração do tratamento, o grau de hipertensão arterial ou do diabetes, e a resposta lipídica às estatinas poderiam estar associados ao efeito da terapia com estatinas na pressão arterial. Os fármacos hipolipemiantes usados nos estudos foram a pravastatina (8 estudos), sinvastatina (2 estudos), fluvastatina (2 estudos), cerivastatina (2 estudos), atorvastatina (2 estudos), lovastatina (1 estudo). Os estudos duraram de quatro semanas a um ano. A população de pacientes foi constituída de hipertensos, normotensos ou hipertensos controlados, e em poucos estudos foram incluídos apenas normotensos; quanto aos lípidos, os pacientes eram normo- ou hiperlipidêmicos. Os resultados das análises mostraram heterogeneidade entre os estudos, porém observou-se o efeito do uso de estatinas na pressão arterial sistólica, e tendência de redução da pressão arterial diastólica. Os efeitos foram mais pronunciados partindo-se de valores maiores da pressão arterial e a meta-regressão não mostrou que outros fatores estivessem relacionados aos efeitos das estatinas na redução da pressão arterial.

São claras as limitações desta análise em associar o uso das estatinas na redução arterial, pois os estudos que preenchiam os critérios de participação nessa metanálise eram poucos, com pequeno número de participantes, de duração variável, mas em geral de curta duração, heterogêneos quanto às suas características, no entanto, existe plausibilidade biológica para se acreditar no possível efeito benéfico das estatinas na pressão arterial. Dados de literatura mostram que modificações na pressão arterial em estudos que utilizaram estatinas e anti-hipertensivos se acompanham de redução de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e de eventos cardiovasculares, em diabéticos. Os mecanismos que explicariam tais benefícios relacionam-se à presença de efeitos pleiotrópicos das estatinas, que independem da redução lipídica. Tais efeitos incluem o aumento na expressão da NO sintase endotelial e conseqüente aumento da produção do NO; diminuição da síntese das proteínas G e conseqüente menor degradação do NO, com maior biodisponibilidade do mesmo. Estas ações se acompanhariam de melhora da função endotelial, são precoces, precedendo os efeitos das estatinas nos lípidos. Além disso, as estatinas inibem a produção de espécies reativas de oxigênio, tais como o ânion superóxido e radicais hidroxila na parede vascular, o que poderia contribuir para

seus efeitos hipotensores. As estatinas ainda reduzem a rigidez da parede arterial e melhoram a complacência vascular, podendo também contribuir para a redução da pressão arterial. Outro efeito das estatinas é o de reduzir a expressão do receptor AT1. Ao reduzir os níveis de colesterol, as estatinas reduzem a expressão do receptor de LDL oxidada. Sabe-se que o receptor AT1 e o receptor de LDL oxidada compartilham as mesmas vias de sinalização, sendo que a menor expressão de um deles acarreta a menor expressão do outro, podendo-se assim explicar a redução da pressão arterial com o uso das estatinas. Finalmente, sabe-se que a ativação do sistema nervoso simpático relaciona-se a aumentos da pressão arterial. Essa ativação é maior em presença de grande oferta de ácidos graxos livres provenientes da hidrólise dos depósitos de gordura abdominais. Hoje são várias as situações clínicas em que há aumento da lipólise, como o diabetes, a síndrome metabólica, onde a prevalência de hipertensão arterial também é elevada. Os efeitos das estatinas de última geração, mais potentes, com meia-vida mais prolongada e com maior ação sobre os triglicérides não foram avaliadas nessa metanálise, e podem ter impacto ainda maior na redução da ativação simpática e, conseqüentemente, na pressão arterial.

Desta forma, existem evidências experimentais, mecanísticas e clínicas de que o uso de estatinas possa promover redução da pressão arterial. A presente metanálise tem validade como geradora de hipóteses, mas para que estas sejam confirmadas são necessários estudos clínicos randomizados delineados especificamente para testá-las.