

# HIPERTENSÃO ARTERIAL E DISLIPIDEMIAS

## HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIAS

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca<sup>1</sup>, Maria Cristina de Oliveira Izar<sup>1</sup>

### RESUMO

Pacientes hipertensos são prevalentes entre aqueles de maior risco cardiovascular, como indivíduos em prevenção secundária, diabéticos e idosos. Na prevenção primária, muitos pacientes sobretudo em risco intermediário também são hipertensos. Estudos conduzidos em prevenção primária ou secundária com hipolipemiantes trouxeram expressiva redução de desfechos cardiovasculares, como doença coronariana, cerebrovascular e, mais recentemente, nas complicações isquêmicas da doença arterial periférica. Os mecanismos vão além do controle lipídico, envolvendo aspectos benéficos na fisiologia vascular.

**Descritores:** Hipertensão; Dislipidemias; Fatores de Risco.

### ABSTRACT

*Hypertensive subjects are commonly identified among those of higher cardiovascular risk, such as individuals in secondary prevention, those with diabetes or older. In the primary prevention, many patients on intermediate risk are also hypertensives. Studies conducted in primary or secondary prevention with lipid lowering drugs have shown significant decrease in cardiovascular events, including coronary artery disease, stroke, and more recently, on peripheral artery disease events. Beneficial mechanisms seem to be beyond lipid control, and include effects on vascular physiology.*

**Keywords:** Hypertension; Dyslipidemias; Risk Factors.

### INTRODUÇÃO

Qual o risco cardiovascular do paciente hipertenso? Existe um padrão típico da dislipidemia em hipertensos? Existe benefício para o tratamento hipolipemiante com estatinas para pacientes hipertensos, sem dislipidemia?

A hipertensão arterial cursa com alterações do remodelamento vascular e cardíaco, frequentemente associados com aterosclerose na íntima vascular, disfunção endotelial, inflamação e muitas vezes acompanhada de comorbidades como distúrbios da glicemia e lesões cardíacas e renais.

De acordo com a diretriz conjunta da SBC/SBEM/SBD<sup>1,2</sup> publicada em 2017, um paciente hipertenso com 50 anos, sem história de doença cardiovascular e PAS = 140 mm Hg, sem tratamento e sem dislipidemia será classificado como de risco intermediário e terá como alvos LDL-C < 100 mg/dL e colesterol não HDL < 130 mg/dL. Outro paciente também em prevenção primária, mas com PAS = 160 mm Hg em tratamento de hipertensão arterial será classificado como de alto risco, ou seja, com metas de LDL-C < 70 mg/dL e colesterol não HDL < 100 mg/dL. Paciente classificado como hipertenso (qualquer nível) com diabetes tipo 2 ou tipo 1, também será classificado como de alto risco. Finalmente, todo

paciente hipertenso que estiver em prevenção secundária será classificado como de muito alto risco, com as metas de LDL-C < 50 mg/dL e colesterol não HDL < 80 mg/dL. Desta forma, muitos pacientes hipertensos precisam de tratamento hipolipemiante, principalmente com estatinas, em longo prazo. Mas, os resultados de estudos de intervenção, justificam a conduta?

Nesta revisão, iremos apresentar potenciais mecanismos de proteção cardiovascular pelo tratamento hipolipemiante em hipertensos e os principais resultados de estudos que nortearam as condutas de nossa recente diretriz.

### MECANISMOS DE PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR

Meta-regressão que incluiu mais de 300.000 indivíduos mostrou que intervenções com estatinas e sem estatinas que levem a maior expressão do receptor de LDL (sequestrantes de ácido biliar, ezetimiba, cirurgia de *by-pass* ileal) determinam menor risco de eventos coronarianos.<sup>3</sup>

Porém, além dos benefícios em longo prazo, o uso de estatinas pode apresentar ações adicionais de relevância ao paciente hipertenso. Neste contexto, a Figura 1 mostra algumas ações pleiotrópicas das estatinas, como melhoria no

1. Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

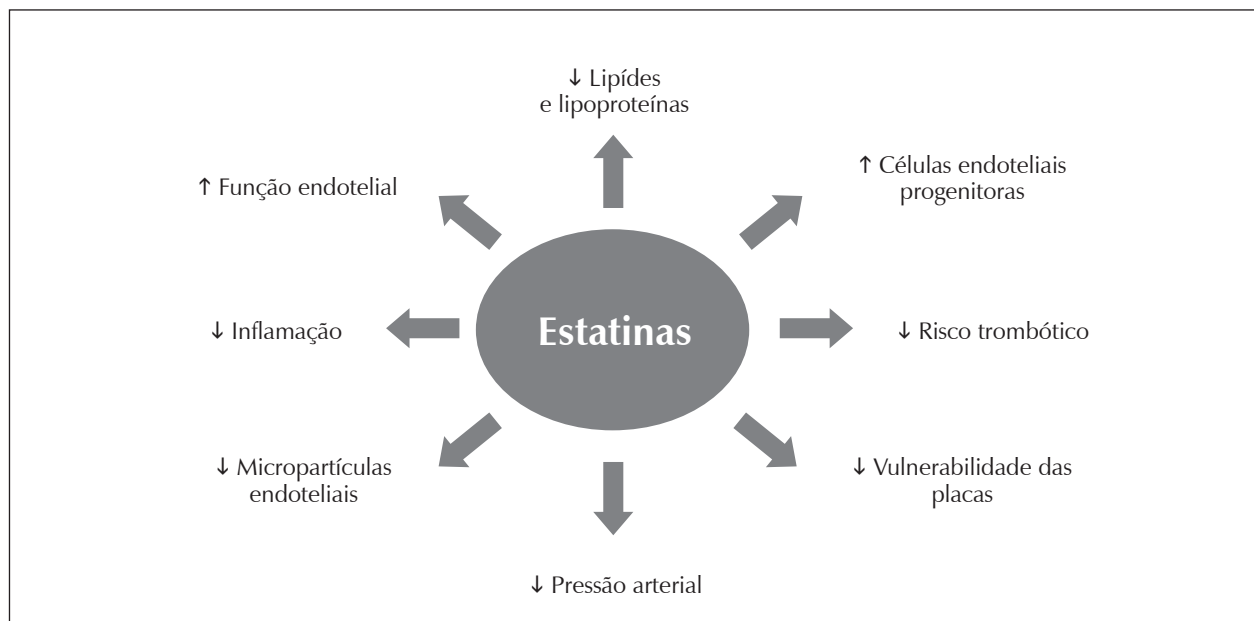


Figura 1. Efeitos das estatinas para redução de desfechos cardiovasculares. Além das modificações lipídicas, as estatinas podem aumentar a mobilização de células progenitoras endoteliais e reduzir a taxa de apoptose destas células, por redução da inflamação. Também podem reduzir (modestamente) a pressão arterial sistólica e diastólica (em hipertensos e normotensos), bem como melhorar a função endotelial e ainda diminuir o risco trombótico (via maior biodisponibilidade de óxido nítrico e menor transcrição gênica de biomarcadores da coagulação)<sup>4</sup>.

perfil lipídico, aumento da mobilização de células progenitoras endoteliais, diminuição da inflamação e das micropartículas endoteliais circulantes, redução da pressão arterial, melhora da função endotelial e diminuição na vulnerabilidade das placas ateroscleróticas.<sup>4</sup>

### QUAL O PADRÃO DA DISLIPIDEMIA DOS PACIENTES HIPERTENSOS?

A hipertensão arterial é muito mais incidente em pacientes com sobrepeso ou obesidade e, particularmente, entre os pacientes com diabetes tipo 2. Nestas condições, o padrão mais típico da dislipidemia é a chamada tríade lipídica: aumento de triglicérides, redução de HDL-C e aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) de maior densidade (partículas de LDL pequenas e densas). Este padrão de dislipidemia está associado com desfechos coronarianos e formação de placas ateromatosas, pois o excesso de triglicérides leva a maior formação de partículas remanescentes de grande potencial aterogênico. De fato, tanto remanescentes de quilomícrons como de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) podem fornecer colesterol para formação de placas.<sup>5</sup> A maior permanência na circulação de remanescentes de VLDL leva a formação de partículas pequenas e densas de LDL (após hidrólise de seu conteúdo de triglicérides pela lipase hepática). Estas LDL são mais difíceis de depuração da corrente circulatória, sofrem modificações estruturais e acabam servindo de matéria prima para a formação das placas.<sup>6</sup> Além disso, valores muito elevados de triglicérides também se associam a outras complicações como pancreatites.<sup>7</sup> Mais recentemente, associação da hipertrigliceridemia com insuficiência cardíaca também foi relatada em grande estudo populacional na Dinamarca.<sup>8</sup>

### A EXPERIÊNCIA DO ESTUDO ASCOT E HOPE 3

O estudo ASCOT<sup>9</sup> examinou os efeitos de tratamento moderado hipolipemiante (atorvastatina 10 mg/dia) em pacientes com hipertensão arterial (idades entre 40-79 anos), em prevenção primária da doença cardiovascular e sem dislipidemia. O estudo programado para cinco anos foi interrompido com 3,3 anos pelos evidentes e, até certo ponto surpreendentes, benefícios na redução de eventos cardiovasculares (27% de redução na incidência de acidente vascular cerebral, 21% de redução em eventos cardiovasculares totais, redução de 29% de eventos coronarianos totais) que tiveram início já no primeiro ano de exposição ao tratamento.

Outra evidência, ainda mais recente, dos benefícios do tratamento com estatinas em pacientes, em prevenção primária da doença cardiovascular e em risco intermediário para desfechos cardiovasculares foi mostrada no estudo HOPE-3.<sup>10</sup> O estudo, conduzido em pacientes sem hipercolesterolemia e envolvendo grupos étnicos não adequadamente representados em estudos prévios com estatinas, mostrou que a administração de rosuvastatina 10 mg (tratamento moderado da colesterolemia) se associou a 24% de redução do objetivo coprimário de morte cardiovascular, infarto ou AVC não fatais. O segundo objetivo coprimário (que envolveu adicionalmente revascularização, insuficiência cardíaca ou parada cardíaca com sucesso de ressuscitação) também se reduziu significativamente em 25%. De forma surpreendente, o tratamento da população de risco intermediário, no mesmo estudo com o uso de candesartana + hidroclorotiazida não reduziu desfechos cardiovasculares, exceto entre os pacientes no tercil superior de valor da pressão arterial sistólica basal (> 143,5 mm Hg).<sup>11</sup> Por outro lado, o tratamento anti-hipertensivo, desde que combinado com estatinas, mostrou benefícios.<sup>12</sup>

O estudo JUPITER, avaliando os efeitos da rosuvastatina 20 mg em pacientes em prevenção primária com LDL-C considerado normal (média de 104 mg/dL), mas com proteína C-reativa elevada ( $\geq 2$  mg/L) mostrou redução precoce e expressiva de desfechos cardiovasculares combinados. Para o subgrupo de pacientes hipertensos deste estudo, o NNT para o objetivo primário foi de 19, para o objetivo primário acrescido de morte por todas as causas foi de 17, e para objetivo primário+morte+tromboembolismo venoso de apenas 16 pacientes a serem tratados por cinco anos.<sup>13</sup>

Benefícios adicionais com o uso de estatinas incluem pacientes com doença renal crônica não dialítica. Neste contexto, tratamento com estatinas de alta efetividade melhoram significativamente em relação a controles o declínio da função renal, embora sem diferenças na microalbuminúria.<sup>14</sup>

Em pacientes mais graves, como aqueles hipertensos ou diabéticos em prevenção secundária da doença cardiovascular, os benefícios da terapia hipolipemiante ficam

mais evidentes, mesmo com o uso de novos agentes como inibidores da PCSK9, mostrando redução de desfechos cardiovasculares compostos, como também na incidência de acidente vascular cerebral e desfechos associados à doença vascular obstrutiva periférica.<sup>15-17</sup>

## CONCLUSÕES

Pacientes hipertensos são mais prevalentes entre os pacientes de maior risco cardiovascular, como os obesos, diabéticos e sedentários. Se na prevenção secundária são inquestionáveis os benefícios da redução do LDL-C com estatinas e outros agentes hipolipemiantes, na prevenção primária existe claro benefício em grande parcela populacional, sobretudo para pacientes com risco cardiovascular ao menos intermediário.

De forma interessante, o benefício das estatinas parece ocorrer em ampla variedade de pacientes, incluindo aqueles com hipertensão, pré-hipertensão ou mesmo normotensos de risco intermediário ou elevado para eventos cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

- Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53.
- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 Suppl 1):1-31.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97.
- Fonseca FA, França CN, Póvoa RM, Izar MC. Statins and stroke: potential mechanisms for neurovascular protection. *Rev Neurol*. 2010;51(9):551-60.
- Khetarpal SA, Rader DJ. Triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease risk: new insights from human genetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):e3-9.
- Katsiki N, Tentolouris N, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus: bad for the heart. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(4):422-429.
- Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(12):1834-42.
- Varbo A, Nordestgaard BG. Nonfasting Triglycerides, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Heart Failure Risk: Two Cohort Studies of 113 554 Individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(2):464-72.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al; ASCOT investigators. 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. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al.; HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-31.
- Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2009-20.
- Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2032-43.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, et al.; JUPITER Study Group. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(6):616-23.
- Sanguankee A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132970.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-22.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Dec;5(12):941-50.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):338-50.