

# DISLIPIDEMIA E HIPERTENSÃO ARTERIAL. UMA RELAÇÃO NEFASTA

## DYSLIPIDEMIA AND ARTERIAL HYPERTENSION. A HARMFUL RELATION

Claudine Maria Alves Feio<sup>1</sup>, Dilma Do Socorro Moraes de Souza<sup>1</sup>, Adam Sávio Ferreira Dos Santos<sup>1</sup>, Caio Fernando Lima Ribeiro<sup>1</sup>, Lucas Alberto Antunes Sanches<sup>1</sup>, João Victor Pacheco<sup>1</sup>

### RESUMO

A relação maléfica entre hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia torna-se explícita a partir da análise da progressão dessas comorbidades simultaneamente, agravando diretamente o risco cardiovascular. Se observa o aumento de espécies reativas do oxigênio gerando estresse oxidativo, a diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico promovendo disfunção endotelial, maior concentração de moléculas LDL oxidadas o que resulta na progressão de eventos ateroscleróticos. Somado a isto, se percebe que o tratamento em conjunto das duas doenças é mais eficaz quando comparado ao tratamento de cada uma delas isoladamente, demonstrando o efeito sinérgico do tratamento em conjunto. Concluindo então, que as comorbidades estão intimamente relacionadas e agravam o estado geral do paciente.

**Descritores:** Hipertensão arterial sistêmica; Doença aterosclerótica; Tratamento simultâneo.

### ABSTRACT

*The harmful relations systemic arterial hypertension (SAH) and dyslipidemia become explicit from the analysis of the progression of these comorbidities simultaneously, directly aggravating cardiovascular risk. There is an increase in reactive oxygen species generating oxidative stress, a decrease in the nitric oxide bioavailability promoting endothelial dysfunction, a higher concentration of oxidized LDL molecules which results in the progression of atherosclerotic events. In addition, it is clear that the joint treatment of the two diseases is more effective when compared to the treatment of each separately, demonstrating the synergistic effect of the joint treatment. In conclusion, then, that comorbidities are closely related and aggravate the patient's general condition.*

**Keywords:** Systemic arterial hypertension; atherosclerotic disease; Joint treatment.

### INTRODUÇÃO

É fato, que tanto a hipertensão arterial sistêmica (HAS) quanto a dislipidemia são fatores de risco para doença cardiovascular.<sup>1</sup> A partir desse entendimento, vários estudos se preocuparam em mensurar o resultado da interação das duas comorbidades, simultaneamente, em um mesmo indivíduo, e observaram que essa relação é mais nociva quando comparada à somatória dos danos da HAS e da dislipidemia de maneira independente.<sup>2</sup> Assim, a compreensão dessa simultaneidade se torna necessária para além de explicitar a fisiopatologia, também facilitar o manejo e tratamento desses pacientes.<sup>2</sup>

De acordo com Malta et al.<sup>3</sup>, no Brasil, a HAS é uma doença crônica de alta prevalência, que acomete cerca de 32,3% da população, principalmente pessoas de maior idade, o que está relacionado às alterações que ocorrem no organismo devido o envelhecimento, atingindo mais de 70% os indivíduos acima de 70 anos, a HAS medida é maior entre os indivíduos do sexo masculino, enquanto HAS autorreferida é mais prevalente entre as mulheres, ajudando a aumentar o diagnóstico neste sexo. Em relação a dislipidemia, Faludi et al.<sup>4</sup> aponta

que 25% dos homens idosos e 42% das mulheres da mesma faixa etária apresentam dislipidemia e de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), homens apresentam 17,24% e as mulheres 20,65% de hipercolesterolemia. Além disso, o mesmo estudo aponta que a HAS foi o maior fator de risco para pacientes com dislipidemia, em comparação a outras comorbidades, como diabetes e tabagismo.<sup>5</sup>

A HAS se insere na vertente de doenças do aparelho circulatório do grupo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), a qual é responsável por aproximadamente 17 milhões de morte por ano em todo mundo, sendo que metade dessas mortes são devido às complicações causadas pela HAS.<sup>6</sup> Tal doença é definida como o aumento permanente dos níveis de pressão arterial para valores acima de 140 mmHg (sistólica) ou 90 mmHg (diastólica) e é, intimamente, influenciada por outras condições multifatoriais.<sup>7</sup> Além disso, se associa ainda como fator de predisposição para eventos isquêmicos, se fazendo presente em, aproximadamente, 70% dos casos de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.<sup>8</sup>

A dislipidemia, por sua vez, consiste em distúrbios no

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil.

metabolismo de lipoproteínas, que está relacionado a concentrações elevadas de colesterol (CT) e triglicerídeos (TG) no organismo.<sup>9</sup> Esse distúrbio é um importante fator de risco cardiovascular, visto que influencia na formação de placas de gorduras na parede das artérias, processo este chamado de aterogênese. Desse modo, os níveis elevados do colesterol total, principalmente o que é contido nas partículas de lipoproteínas de baixa intensidade (LDL-c), é um fator importante no desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC) em pacientes que não possuem doenças prévias.<sup>10</sup> Quanto a classificação laboratorial, a dislipidemia é estratificada pela concentração lipídica no sangue, que é representada por Hipercolesterolemia isolada: aumento apenas da fração de LDL-c; Hipertigliceridemia isolada: aumento apenas da fração de TG; Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c e dos TG; HDL-c baixo: redução do HDL-c isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG.

## DISCUSSÃO

Analisando situações concomitantes de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, se observa que existe influência entre as comorbidades tanto a nível pressórico quanto inflamatório, pois ambas aumentam a formação de ROS gerando estresse oxidativo.<sup>11,12</sup> Para confirmar tal relação, é necessário entender que a ativação exacerbada do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) devido à tentativa incessante do corpo de restaurar níveis pressóricos normais, produz quantidades excessivas de ROS.<sup>11</sup> A dislipidemia, por sua vez, aumenta a concentração dessas moléculas, principalmente por meio das proteínas de baixo peso molecular oxidadas (OxLDL);<sup>13</sup> além da maior expressão de receptores AT1 os quais, atuam diretamente na vasoconstrição por meio da ação da angiotensina II.<sup>14</sup>

Em relação aos pacientes hipertensos, estudos sugerem que a ativação sustentada do SRAA gera produção exacerbada de ROS por meio da angiotensina II estimulando NAD(P)H o qual produz ânions de radical superóxido.<sup>13,14</sup> Consequentemente, ocorre inativação de óxido nítrico, impedindo sua ação crucial de vasodilatador sistêmico que é vital para contornar a HAS<sup>15</sup> (Figura 1). Pode ser observado, também, melhora significativa em pacientes hipertensos com aterosclerose

em uso de bloqueadores de receptores de angiotensina e inibidores da enzima de conversão de angiotensina devido aos seus efeitos antioxidantes.<sup>16</sup> Dessa forma, comprovando que a diminuição de radicais livres pelo uso de antioxidante foi benéfica, ou seja, que a diminuição do estresse oxidativo minimizou os efeitos dessa patologia.<sup>17</sup>

Em relação aos pacientes dislipidêmicos, é certo que apresentam níveis aumentados de lipoproteínas que desenvolverão resposta inflamatória endotelial.<sup>13,16</sup> Tal resposta, recruta macrófagos, linfócitos, neutrófilos e células dendríticas para transformá-las em lipoproteínas de baixo peso molecular, as quais serão, posteriormente, oxidadas gerando dano oxidativo e maior disfunção endotelial.<sup>18</sup> Pode-se citar também, que esses pacientes, possuem importante grau de transformação de fosfatidilcolina em lisofosfatidilcolina a qual representa o principal fator de ativação da formação de OxLDL.<sup>13</sup> Resultando então, em aumento de radicais livres que gerarão proliferação celular desregulada, apoptose, inflamação e remodelamento vascular.<sup>18</sup>

Segundo o estudo de Madkhali, que promoveu uma dieta hiperlipídica em ratos, foi observado um aumento significativo dos níveis séricos de colesterol, triglicerídeos, LDL-c e diminuição dos níveis de HDL-c, sugerindo desse modo, que a disfunção endotelial vascular pode ter surgido, tanto pelo aumento dos níveis séricos de lipídios, quanto por outros fatores, como o aumento da pressão arterial e fatores oxidantes.<sup>17</sup>

Por conseguinte, a disfunção endotelial associada a hipercolesterolemia, decorre principalmente da diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), assim como também do aumento de vasoconstritores como a endotelina-1 e da desregulação da liberação de mediadores inflamatórios.<sup>12</sup> Desse modo, a vasodilatação do endotélio está relacionada com a integridade da função endotelial (Figura 1), manutenção do vaso em constante estado de vasodilatação e inibição da agregação plaquetária. Além disso, a endotelina-1 age no sentido oposto ao NO, induzindo a vasoconstrição e dificultando a plena funcionalidade dos vasos.<sup>19</sup>

Os riscos gerados pela combinação da hipertensão associada a dislipidemia são maiores, do que se considerarmos os riscos das comorbidades atuando isoladamente na doença cardiovascular.<sup>20</sup> Se estes dois fatores estão presentes simultaneamente, provavelmente irão acelerar o processo de aterosclerose. A análise de Ariyanti et al., mostrou que a associação da dislipidemia em pessoas com histórico de hipertensão aumenta em 18 vezes o risco de desenvolver doença cardíaca coronariana, enquanto que pessoas com dislipidemia que não são hipertensas apresentam 2,5 vezes chances de desenvolver tal quadro clínico.<sup>21</sup>

A dislipidemia em combinação com a hipertensão arterial se torna um fator de risco para o aparecimento da doença aterosclerótica, que é definida como uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que causa dano à camada íntima de artérias de médio e grande calibre (Figura 1), como foi demonstrado no estudo de Feio et al.<sup>22</sup> A disfunção endotelial promovida por esses fatores de risco aumenta a permeabilidade da camada íntima às lipoproteínas plasmáticas, auxiliando na retenção das mesmas no espaço subendotelial. E assim, a partir da oxidação das partículas de LDL-c, retidas no espaço subendotelial, expõe diversos neoepítomos das mesmas, tornando-as imunogênicas.<sup>23</sup>

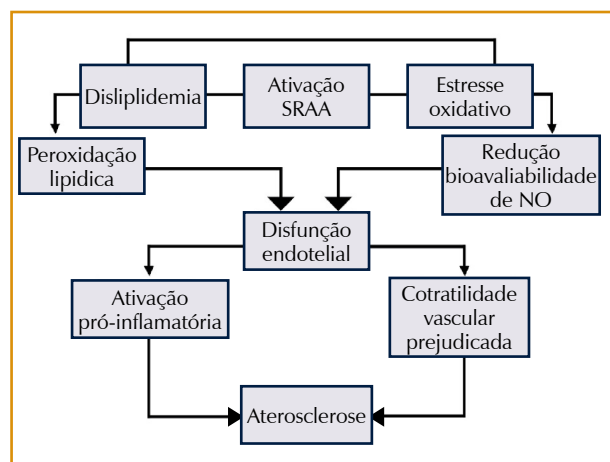


Figura 1. Fisiopatologia da relação entre Hipertensão e Dislipidemia.

A patogênese ocorre a partir da oxidação das moléculas de LDL-c, que passam a ser LDLox e assim, ativando mediadores inflamatórios responsáveis pela estimulação de moléculas de adesão vascular (VCAM-1), moléculas de adesão intercelular (ICAM-1), selectina e plaquetas (P-selectina), selectinas endoteliais (E-selectina) e pela atração de monócitos, linfócitos B e T, mediados por interleucinas I e VI (IL-1 e IL-6), até chegar na camada subendotelial, desse modo, quanto maior a concentração dessas lipoproteínas, mais intenso será o processo aterosclerótico.<sup>24</sup>

Se observa também, que com o aumento da rigidez da artéria, a pressão arterial tende a aumentar, assim, a pessoa obterá uma maior pressão sistólica, como também uma menor pressão diastólica. Logo, o enrijecimento arterial promove um aumento na pós-carga do ventrículo esquerdo, assim como uma diminuição de perfusão coronariana. Tais mudanças a médio e longo prazo podem ocasionar hipertrofia do ventrículo esquerdo, assim como isquemia coronária e aumento do estresse vascular, facilitando o rompimento das placas ateroscleróticas.<sup>25</sup>

Dessa forma, nessa relação nefasta entre a hipertensão e a dislipidemia, o tratamento em conjunto, quando bem estabelecido, pode reduzir de maneira significativa os danos ao paciente. Diante disso, uma pesquisa que envolveu pacientes com risco intermediário e níveis médio de lipídios e de HAS, comparou o tratamento combinado de dois anti-hipertensivos (candesartana e hidroclorotiazida) mais uma estatina (rosuvastatina) com placebo. Como resultado, o uso dos medicamentos reduziu cerca 33,7mg por decilitro de LDL-c, em comparação aos pacientes que fizeram uso de placebo. Ademais, a pressão arterial sistólica reduziu em 6,2mmHg no grupo que utilizou a medicação em relação ao placebo. Vale destacar que o uso de rosuvastatina e candesartana-hidroclorotiazida teve uma boa adesão entre os pacientes, o que deve ter contribuído para os resultados.<sup>26</sup>

É importante salientar que o tratamento combinado da hipertensão e/ou dislipidemia pode ter uma adesão menor se comparado ao tratamento que faz a combinação das substâncias em uma pílula única. Desse modo, a utilização da pílula única melhora a adesão e persistência do tratamento, além dos resultados clínicos, visto que a grande quantidade de fármacos utilizados para estas duas

enfermidades podem ocasionar uma negligência, ou mesmo evasão do tratamento.<sup>27</sup>

Todavia, um estudo recente mostrou que pessoas que fazem o uso de medicamentos para a hipertensão e a dislipidemia podem reduzir a quantidade de hábitos saudáveis, o que confere a hipótese da substituição. Nesse sentido, um estudo feito com mais de 40.000 cidadãos finlandeses apontou que indivíduos que estão fazendo uso de anti-hipertensivos e estatinas simultaneamente apresentam um aumento de IMC e maior possibilidade de desenvolver obesidade, em relação a indivíduos que não iniciaram tal tratamento. Foi constatado, que essas pessoas estavam praticando menos exercícios, o que ratifica a hipótese da substituição, mesmo que estes pacientes estejam reduzindo o consumo de álcool e o tabagismo, mas deve ser enfatizado com maior ênfase o controle do peso e a atividade física, para evitar esse processo.<sup>28</sup>

## CONCLUSÃO

Com esses achados, podemos concluir que o aumento da pressão arterial e a dislipidemia, simultaneamente, ocasiona um efeito danoso para a circulação a longo prazo. É fato sabido que a hipertensão, por si só, acelera o desenvolvimento da aterosclerose e de alguns dos fatores de risco para a aterosclerose e podemos citar como exemplo, as dislipidemias, que parecem estar associadas ao agravamento da doença renal hipertensiva, à hipertrofia miocárdica e aos eventos cardiovasculares. Por outro lado, o tratamento da hipertensão arterial pode modificar o perfil lipídico e a aterosclerose induzida pela hiperlipidemia. Da mesma forma, o tratamento hipolipemiante pode reduzir a pressão arterial, atenuar a disfunção endotelial da aterosclerose e diminuir o dano renal. A dislipidemia agrava lesões em órgãos já lesados pela hipertensão arterial, promovendo uma maior incidência de casos de doença arterial coronária, insuficiência cardíaca e hipertrofia ventricular. As lesões nesses órgãos-alvo são consequência dos efeitos bioquímicos e histológicos gerados nos vasos sanguíneos por essa combinação nefasta. Deste modo, a melhor forma de frear essa nociva combinação, será tratar as duas comorbidades simultaneamente, com ênfase nas mudanças de estilo de vida e utilizando terapias antilipemiantes, como as estatinas e terapias anti-hipertensivas.

## REFERÊNCIAS

- Hurtubise J, McLellan K, Durr K, Onasanya O, Nwabuko D, Ndisang JF. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:82.
- Ke C, Zhu X, Zhang Y. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics.* 2018;14:117.
- Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol.* 2018;21:1-15.
- Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109:1-76.
- Oliveira LB, Carvalho IB, Escórcio-Dourado CSM, Dourado JCL, Nascimento MO. Prevalência de dislipidemias e fatores de risco associados. *J Health BiolSci.* 2017;5:320-5.
- Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias. Brasília (DF); 2013.
- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107:1-104.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2224-60.
- Gambetta JC, Araujo MB, Chiesa P. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Rev Urug Cardiol.* 2019;34:208-38.
- Ministério da Saúde (BR). Portaria conjunta nº 8, de 30 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. *Diário Oficial da União.* 07 ago 2019.
- Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative stress – A unifying paradigm in hypertension. *Canadian Journal of Cardiology.* 2020;36(5):659-70.

12. Whaley-Connell A, McCullough PA, Sowers JR. The Role of Oxidative Stress in the Metabolic Syndrome. *Rev Cardiovasc Med.* 2011;12(1):21-9.
13. Ke C, Zhu X, Zhang Y et al. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics.* 2018;14:117.
14. Minas JN, Thorwald MA, Conte D, Vázquez-Medina JP, Nishiyama A, Ortiz RM. Angiotensin and mineralocorticoid receptor antagonists attenuates cardiac oxidative stress in angiotensin II-infused rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015; 42(11):1178–88.
15. Tran V, De Silva TM, Sobey CG, Lim K, Drummond GR, Vinh A and Jelinic M. The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies. *Front Pharmacol.* 2020; 11:148.
16. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, et al. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler.* 2016;18:82.
17. Madkhali HA. Morin attenuates high-fat diet induced-obesity related vascular endothelial dysfunction in Wistar albino rats. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2020;3:300-7.
18. Silva PM, Cardoso SM, Ferreira AM. Persistent lipid abnormalities in patients with hypertension and dyslipidemia treated with statins: results of the Portuguese hypertensive subpopulation of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Clinical and Experimental Hypertension.* 2015;37(2):116-21.
19. Fabricio V, Oishi JC, Biffe BG, Ruffoni LDG, Silva KA, Nonaka KO, Rodrigues GJ. Resveratrol Treatment Normalizes the Endothelial Function and Blood Pressure in Ovariectomized Rats. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108:116-21.
20. Xiaowei Y, Yong L, Yugang D, et al. Blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol control status in Chinese hypertensive dyslipidemia patients during lipid-lowering therapy. *Lipids in Health and Dis.* 2019;18:32
21. Ariyanti R, Besral B. Dyslipidemia Associated with Hypertension Increases the Risks for Coronary Heart Disease: A Case-Control Study in Harapan Kita Hospital, National Cardiovascular Center, Jakarta. *J Lipids.* 2019; 2019:2517013.
22. Feio CA, Izar MC, Ihara SS, et al. Euterpe oleracea (açai) modifies sterol metabolism and attenuates experimentally-induced atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(3):237-45.
23. Oliveira AR, Lima SPCJ, Aparecido BL, Geraldo MJ, Costa PA. Rigidez Arterial: Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos. *Int. J. Cardiovasc.* 2017;30:433-41.
24. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq. Bras. Cardiol.* 2008;90:301-8.
25. Sousa JR, Ribeiro JKC. A Aterosclerose, suas Causas e a Importância da Adiponectina. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano.* 2019;7:49-55.
26. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2032-43.
27. Weisser B, Predel H, Gillessen A, et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:157-64.
28. Korhonen MJ, Pentti J, Hartikainen J, et al. Lifestyle Changes in Relation to Initiation of Antihypertensive and Lipid-Lowering Medication: A Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9:1-10.