

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**AVALIAÇÃO DO EFEITO HIPOTENSOR DA SINVASTATINA EM HIPERTENSOS:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO CONTROLADO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

VICENTE CORRÊA JÚNIOR

ORIENTADOR: PROF. DR. MIGUEL GUS

Porto Alegre

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**AVALIAÇÃO DO EFEITO HIPOTENSOR DA SINVASTATINA EM HIPERTENSOS:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO CONTROLADO**

VICENTE CORRÊA JÚNIOR

ORIENTADOR: PROF DR. MIGUEL GUS

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul para obtenção
parcial do título de Mestre.*

Porto Alegre

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção parcial do título de Mestre.

Porto Alegre

2011

*Para meu amor Paola e meus tesouros Sofia, Bernardo e Guilherme,
porque tudo é tão bom.*

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Miguel Gus, orientador deste trabalho. Miguel soube dar a consistência e objetividade, com paciência e tolerância para orientar um velho e ao mesmo tempo neófito. Tem um drible agudo e sempre em direção ao gol; raro em nosso tempo.

Ao Prof. Flávio Fuchs, que me aceitou no grupo. É muito bom ter um modelo.

Aos colegas do Ambulatório de Hipertensão do HCPA, Dra. Leila Beltrami Moreira, Dra. Beatriz Schaan, Dr. Mário Wiehe, Dr. Gerson Nunes, Dra. Ana Maria Pasquali Steinhorst, Dra. Estefania Inez Wittke, Dra. Jeruza Lavanholi Neyeloff, Dra. Marina Beltrami Moreira, Prof. Mauro Silveira de Castro, Sra. Nelci Schnorr e Sra. Monserrat Gonçalves pela ótima convivência.

À Daniela Massierer pela inestimável e impagável contribuição na realização das MAPAs.

À Sra. Sirlei Reis pela carinhosa presteza na Secretaria da Pós-graduação.

Aos estagiários do Ambulatório de Hipertensão do HCPA, Moisés Gerhardt e Cristian Rafael Sloczinski, pelo valioso auxílio na coleta de dados.

À Soraia Santana que me iniciou com os Windows, “Exéis”, PowerPoint’s, gráficos, tabelas e tudo o que não fazia parte do meu mundo, mas foi imprescindível para eu continuar esta tarefa. Reconheço com gratidão.

Aos pacientes que se dispuseram a participar.

Ao colega Dr. José Lubianca, que se me tivesse dito que não era possível, eu não teria iniciado.

Para minha “mana” Jamile Gamba Dalpiaz, conselheira sempre presente.

Aos meus pais, Vicente Mattos e Elsa Catarina Corrêa pelo bom começo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABELAS	10
1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Doença Cardiovascular.....	11
1.2 Colesterol e aterogênese	12
1.3 A associação entre níveis séricos de colesterol e risco cardiovascular	14
1.4 Intervenção farmacológica sobre os níveis de colesterol sérico e diminuição na incidência de eventos cardiovasculares.....	15
1.4a Principais ensaios clínicos que testaram fármacos diferentes das estatinas.....	15
1.4b Principais ensaios clínicos que testaram a utilização de estatinas na prevenção cardiovascular.....	18
1.5 Efeitos pleiotrópicos das estatinas	24
1.6 Efeitos das estatinas na pressão arterial.....	29
2 JUSTIFICATIVA.....	36
3 OBJETIVOS.....	38
4 REFERÊNCIAS.....	39
5 ARTIGO EM INGLÊS: The hypotensive effect of simvastatin in hypertensive patients: placebo-controlled randomized clinical trial.....	51
ABSTRACT	52
INTRODUCTION	54
METHODS.....	56
RESULTS.....	59
DISCUSSION	61

REFERENCES	68
6 ARTIGO EM PORTUGUÊS: Avaliação do efeito hipotensor da sinvastatina em hipertensos: ensaio clínico randomizado placebo controlado	73
RESUMO	74
INTRODUÇÃO.....	76
MÉTODOS..	78
RESULTADOS	81
DISCUSSÃO	83
REFERÊNCIAS	90
ANEXOS	95
ANEXO 1 - Termo de Consentimento Informado	95
ANEXO 2 - Ficha de Coleta de dados.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS

DCV	–	Doença Cardiovascular
HAS	–	Hipertensão Arterial Sistêmica
DM	–	Diabetes Mellitus
IMC	–	Índice de Massa Corpórea
AHA	–	American Heart Association
LDL-C	–	Lipoproteínas de Densidade Baixa
HDL-C	–	Lipoproteínas de Densidade Alta
eNOS	–	Óxido Nítrico Sintetase Endotelial
AVC	–	Acidente Vascular Cerebral
IAM	–	Infarto Agudo do Miocárdio
PA	–	Pressão Arterial
MAPA-24h	–	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
AT-1	–	Receptor de Angiotensina Tipo 1
Ang II	–	Angiotensina II
PCR	–	Proteína C-Reativa
PAS	–	Pressão Arterial Sistólica
PAD	–	Pressão Arterial Diastólica
IC	–	Intervalo de Confiança

LISTA DE FIGURAS

Figura do artigo em inglês

Figura 1 – Flow chart showing the patient allocated to both groups64

Figura do artigo em português

Figura 1 – Fluxograma com a descrição do número de pacientes elegíveis,
randomizados e analisados86

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo em inglês

Table 1 – Baseline characteristics of the study participants according to treatment group (mean \pm SD or %)	65
Table 2 – Changes in plasma lipids	66
Table 3 – Changes in blood pressure by ABPM-24h on follow up	67

Tabelas do artigo em português

Tabela 1 – Características basais da amostra (médias \pm DP ou %)	87
Tabela 2 – Variação do perfil lipídico no seguimento	88
Tabela 2 – Variação da pressão aferida pela MAPA-24h no seguimento	89

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) permanece sendo a principal causa de morbidade e mortalidade nas sociedades ocidentais. Sua prevenção e abordagens terapêuticas são ainda prioridade no sistema de saúde dos Estados Unidos, apesar das evidências de redução da mortalidade por doenças coronarianas nas últimas duas décadas. Por outro lado, verifica-se que o aumento na sobrevida, sobretudo devido ao melhor controle sobre os fatores de risco e métodos terapêuticos mais eficazes, ocasiona também maior prevalência e número de hospitalizações, resultando em discreta redução de mortalidade absoluta.

Em países menos desenvolvidos, a DCV já supera em três vezes as mortes causadas pelas doenças infecciosas mais letais, fenômeno conhecido como transição epidemiológica (1,2,3).

No Brasil, 34% das mortes são atribuídas à DCV. A taxa de mortalidade específica para doença isquêmica do coração no ano de 2007 foi de 48,9/100.000 habitantes. Houve redução média anual de 3,9% na mortalidade cardiovascular nas últimas duas décadas (287,3-161,9/100.000 habitantes), porém, o número total de mortes atribuível à doença cardiovascular no Brasil aumentou neste período em 45% ao ano. Efeito explicável fundamentalmente pelo crescimento e envelhecimento da nossa população (4,5).

Considerando-se esses números, medidas de prevenção primária e secundária sobre os principais fatores de risco para DCV, tais como,

tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade e dislipidemia, são recomendadas. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) relatou em 1994 as prevalências de 24%, 15% e 5-10% para tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), respectivamente. Com relação à obesidade, definida como índice de massa corpórea (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$, estimou-se uma prevalência de 8%. Por fim, 42% das mulheres e 38% dos homens apresentaram colesterol total maior ou igual a 200 mg/dL (6). A *American Heart Association* (AHA) recomenda metas específicas na prevenção destes fatores de risco: abandono do tabagismo, manutenção da pressão arterial em níveis abaixo de 140/90 mmHg ou de 130/80 mmHg em pacientes com DM ou doença renal crônica, manter IMC entre 18,5Kg/m² e 24,9 kg/m², circunferência abdominal menor que 101 cm e 89 cm para homens e mulheres, respectivamente, hemoglobina glicosilada (HBA1c) abaixo de 7% e LDL-colesterol inferior a 130 mg/dL, na prevenção primária, e em 100 mg/dL nos indivíduos com DCV estabelecida (7). A importância da avaliação do perfil global e o papel dos principais fatores de risco na prevenção primária da DCV foram estabelecidos pela *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) em 2010. Estima-se que a eliminação das doenças cardiovasculares maiores resulte, a partir da prevenção primária e secundária, em aumento de aproximadamente 7 anos na expectativa de vida (8).

1.2 Colesterol e aterogênese

A aterosclerose é o caminho final de um estado inflamatório crônico vascular que causa espessamento e endurecimento da parede de grandes e

médias artérias (9). A dislipidemia tem papel importante nesse processo fisiopatológico. Níveis elevados de colesterol com lipoproteínas de densidade baixa (LDL-C) e/ou reduzidos de colesterol com lipoproteínas de densidade alta (HDL-C), estabelecem uma desproporção entre lipoproteínas ateroprotetoras e aterogênicas no plasma, que juntamente com hipertensão arterial e os outros principais fatores de risco cardiovasculares, tais como os irritantes químicos do tabaco e diabetes, levam à disfunção endotelial (10). O endotélio com inadequado funcionamento ("disfunção endotelial") favorece a infiltração e oxidação do LDL-C na camada íntima da artéria. Inicia-se, assim, uma resposta inflamatória na parede arterial, favorecendo a aderência e migração de monócitos para o espaço subendotelial. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos se diferenciam em macrófagos, que captam as moléculas de LDL oxidadas, ficando repletos de lípidos. Neste ponto, formam-se as células espumosas (*foam cells*) que, ao depositarem-se no local da lesão, são o principal componente das estrias gordurosas (lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose) (11). Segue-se o recrutamento de mais monócitos e células T e a intensificação do processo inflamatório. São liberadas citocinas e moléculas de adesão (molécula de adesão intercelular-1 e moléculas de adesão de célula vascular-1 (VCAM-1)) as quais facilitam a migração e a multiplicação de células musculares lisas da camada média vascular até a íntima, possibilitando a formação de uma camada fibrosa. Este processo crônico gera a placa aterosclerótica.

Causada por gatilhos ainda não bem estabelecidos, a ruptura da placa expõe o conteúdo lipídico iniciando-se uma cascata de eventos que culmina com a trombose intravascular e eventos vasculares agudos (9,10). Em

contrapartida, o HDL-C possui funções ateroprotetoras, sendo uma delas a remoção do colesterol excessivo dos tecidos periféricos e seu transporte até o fígado para catabolismo, impedindo o acúmulo na parede das artérias, processo conhecido como transporte reverso do colesterol. Dentre outras funções, estão o efeito de proteção contra a oxidação de LDL-C e a redução da disfunção endotelial através do estímulo a enzima óxido nítrico sintetase endotelial-eNOS (10).

1.3 A associação entre níveis séricos de colesterol e risco cardiovascular

Resultados de estudos observacionais em diferentes populações tem demonstrado uma relação direta entre a doença cardiovascular e a concentração plasmática de colesterol, sem ser estabelecido o exato ponto de corte a partir do qual o risco se inicia (12,13,14,15). Quando são analisadas as frações de colesterol, se reconhece a relação direta e inversa entre risco e níveis de LDL-C e HDL-C, respectivamente. A diminuição de 1 mmol/L (38 mg/dL) na concentração de LDL-C corresponde a uma redução de 20% na incidência de eventos vasculares maiores – infarto agudo do miocárdio (IAM) ou morte coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e revascularização miocárdica (16). De outro modo, cada unidade de elevação (mg/dL) no HDL-C, corresponde a uma redução 2-3% no risco de doença coronariana (17).

1.4 Intervenção farmacológica sobre os níveis de colesterol sérico e diminuição na incidência de eventos cardiovasculares

1.4a Principais ensaios clínicos que testaram fármacos diferentes das estatinas

No início da década de 70, ensaios clínicos foram planejados para testar a hipótese de que fármacos hipolipemiantes poderiam reduzir a incidência de eventos cardiovasculares. Contudo, os primeiros medicamentos produziram resultados conflitantes. Um ensaio clínico multicêntrico, com duração de 7 anos, testou o uso de colestiramina 24g/dia ou placebo em 3.800 homens, com idade entre 35-59 anos, que apresentavam colesterol total maior ou igual a 265mg/dL. Houve uma redução de 13% no colesterol total e 20% no LDL-C, resultando em uma redução significativa de 19% na incidência de IAM fatal e não fatal no grupo de intervenção. Ressalta-se que os pesquisadores utilizaram um teste α unicaudal para a interpretação dos dados (18). Em 1992, uma pesquisa avaliou os desfechos de 22 estudos controlados para redução de colesterol, utilizando doença coronariana, morte, ou ambos, como objetivo principal. Não houve alteração estatisticamente significativa na mortalidade total ou coronariana com a redução sérica de colesterol (19). Estudo de prevenção primária randomizou 1.222 homens saudáveis, com idade média de 48 anos, recrutados como voluntários em uma amostra de 3.490 executivos para receberem tratamento para HAS (diurético e/ou β -bloqueador) e dislipidemia (clofibrato ou probucol), além de orientação dietética. O grupo controle não recebeu qualquer tipo de intervenção. Surpreendentemente, após um seguimento de 15 anos, houve maior

mortalidade cardiovascular no grupo intervenção (20). Por outro lado, meta-análise, que incluiu 19 estudos de prevenção primária e secundária, com dieta ou drogas hipolipemiantes, evidenciou redução de 2,5% na incidência de doença coronariana para cada 1% redução no colesterol total. Em relação à mortalidade total, somente houve benefício, quando a redução no colesterol total foi superior a 8-9% (21). Outra meta-análise igualmente avaliou o efeito de redução do colesterol na mortalidade total e coronariana. Incluiu seis estudos de prevenção primária, totalizando 24.847 homens com idade média de 47,5 anos e colesterol total entre 207-308mg/dL. Houve redução média de 10% no colesterol total no grupo tratamento (clofibrato, colestipol, colestiramina, genfibrozil ou dieta), com tendência de redução na mortalidade coronariana ($P=0,06$), embora sem alteração da mortalidade total e aumento na mortalidade por acidente, suicídio ou violência ($P=0.004$). Novamente, todos os seis estudos utilizaram teste α unicaudal (22).

Mais recentemente, novos agentes hipolipemiantes foram estudados. O torcetrapib, primeiro inibidor da colesterol ester proteína-transferase, promove aumentos significativos de HDL-colesterol e lipoproteína A-I com diminuição do LDL-C e apolipoproteína B-100 (23). Ensaio clínico envolvendo 1.188 participantes com doença coronariana e idade entre 18-75 anos num seguimento de 24 meses, avaliou os efeitos do torcetrapib sobre a aterosclerose coronariana. Todos os pacientes usavam atorvastatina na dose de 10-80mg, para manter o LDL-colesterol abaixo de 100mg/dl, e foram randomizados para receber torcetrapib 60mg/dia ou placebo. Apesar do aumento de 61% nos níveis de HDL-C e da diminuição de 20% nos níveis de LDL-C, o uso dessa medicação não foi capaz de reduzir o volume de ateroma

coronário, medido por ultrassonografia intravascular (24). Resultado semelhante foi encontrado em outro ensaio clínico, envolvendo 850 pacientes com hipercolesterolemia familiar, analisando-se a espessura da íntima da carótida após um seguimento de 24 meses (25). Já o ensaio clínico *ILLUMINATE*, com 15.076 pacientes, desenhado para avaliar o efeito de torcetrapib em desfechos cardiovasculares primordiais, foi interrompido após um ano de seguimento devido ao aumento significativo na incidência de eventos cardiovasculares e mortalidade total em pacientes tratados com o fármaco em questão (26). Destaca-se que, no grupo intervenção, houve aumento significativo de 4,6mmHg na pressão sistólica.

O estudo *ENHANCE* avaliou o efeito da ezetimiba, fármaco que inibe a absorção intestinal de colesterol, na progressão da aterosclerose em 720 indivíduos com hipercolesterolemia familiar. A utilização de 10mg de ezetimiba, por um período de 24 meses, reduziu significativamente os níveis de colesterol total e LDL-C mas sem influência na progressão da aterosclerose, medida pelo espessamento da camada íntima-média da artéria carótida através de ultrassonografia (27). Outro ensaio clínico, com cegamento apenas para a avaliação de desfechos, selecionou 279 indivíduos com idade acima de 30 anos e com doença coronariana, vascular ou equivalente para risco coronariano (inclusive DM). Os pacientes foram randomizados para receber niacina de liberação controlada (dose alvo de 2000mg) ou ezetimiba 10mg/dia. Os participantes homens tinham LDL-C menor que 100mg/dL e HDL-C menor que 50mg/dL e as mulheres tinham a mesma dosagem de LDL-C, mas com HDL-C menor que 55mg/dL. O desfecho aferido foi a diferença na mudança do espessamento da camada

íntima-média da artéria carótida, avaliada por ultrassonografia após 14 meses. Somente 208 indivíduos terminaram o estudo que foi interrompido precocemente. Identificou-se redução significativa na progressão da aterosclerose apenas no grupo que recebeu niacina ($P=0,003$), embora o grupo ezetimiba apresentasse maior redução de LDL colesterol (28).

O *ACCORD Lipid Trial* selecionou 5.518 indivíduos com DM II, com idade média 62 anos, para receber fenofibrato (dose inicial 160mg) ou placebo. Todos os participantes tinham hemoglobina glicada igual ou maior que 7,5%, LDL-C entre 60-180mg/dL, HDL-C menor 50mg/dL ou 55mg/dL (em mulheres ou negros) e triglicerídeos menor que 750mg/dL. A hipótese de que a adição de fibrato, aumentando o HDL-C e reduzindo os triglicerídeos em pacientes com LDL-C controlado pelo uso de estatinas, poderia reduzir os eventos cardiovasculares maiores em indivíduos diabéticos, não se confirmou (29).

Pelo exposto demonstra-se que os resultados dos diversos ensaios clínicos que testaram diferentes estratégias de intervenção farmacológica, que não a utilização de estatinas, sobre os níveis séricos colesterol, mostraram resultados inconsistentes na diminuição de desfechos cardiovasculares primordiais.

1.4b Principais ensaios clínicos que testaram a utilização de estatinas na prevenção cardiovascular

As estatinas são inibidores de 3-hidroxi-3 metil glutaril redutase (HMG-CoA redutase), uma das enzimas chave na biossíntese intracelular do colesterol. Com esta inibição há redução do conteúdo intracelular de

colesterol no hepatócito, causando aumento na síntese de receptores de LDL. O maior número de receptores para LDL-C na superfície do hepatócito o remove da circulação, ocasionando então a sua redução sérica.

As estatinas foram isoladas a partir do fungo *Penicillium citrinum* e identificadas como inibidores da HMG-CoA redutase em 1976. A primeira estatina desenvolvida e aprovada para uso em humanos foi a lovastatina, isolada do fungo *Aspergillus terreus*. A pravastatina e a sinvastatina são derivados quimicamente modificados da lovastatina. Atorvastatina, fluvastatina e rosuvastatina são compostos sintéticos (30).

A partir da década de 90, estudos avaliaram o efeito hipolipemiante das estatinas nas mais variadas situações. Ensaio clínico utilizando as estatinas demonstram seu efeito redutor de LDL-colesterol e, por consequência, redução não somente da mortalidade, mas também morbidade cardiovascular (16,31,32).

O estudo *AFCAPS/TEXCAPS* avaliou o uso de lovastatina 20-40mg *versus* placebo para prevenção de primeiro evento agudo coronariano maior (IAM fatal ou não, angina instável ou morte cardíaca súbita) em homens (45-73 anos) e mulheres (55-73 anos) sem evidência de doença cardiovascular aterosclerótica. Foram randomizados 6.605 indivíduos com colesterol total médio de 221mg/dL, LDL-C de 150mg/dL e HDL-C de 36mg/dL (homens) e 40mg/dL (mulheres). O estudo teve um seguimento de 5,2 anos. O uso de lovastatina resultou na redução de 37% para o primeiro evento agudo coronariano maior ($P<0,001$). Houve redução de 25% no LDL-C, 18% no colesterol total, 15% nos triglicérides e aumento de 6% no HDL-C. Não

ocorreu aumento na incidência de câncer, fatal ou não, no grupo tratamento (33).

O estudo *West of Scotland Coronary Prevention Study – WOSCOPS* - avaliou o uso de pravastatina 40 mg *versus* placebo em homens com hipercolesterolemia sem história prévia de infarto agudo do miocárdio. Eram 6.595 homens de 45-64 anos com média de colesterol total de 272 ± 23 mg/dL. Após um seguimento médio de 4,9 anos, houve redução de 20% e 26% no colesterol total e LDL-colesterol, respectivamente, no grupo pravastatina. O uso da estatina resultou em redução de 31% no risco para doença coronariana - IAM não fatal e morte por doença coronariana ($P < 0,001$), 32% na morte cardiovascular e 22% no risco de morte por qualquer causa (34).

O *Scandinavian Simvastatin Survival Study – 4S*, à diferença do *WOSCOPS* e do *AFCAPS/TEXCAPS*, foi o estudo de prevenção secundária que avaliou o uso de sinvastatina 20mg (37% dos participantes tiveram a dose aumentada para 40mg para alcançar a meta de colesterol total de 116-201mg/dL) *versus* placebo em 4.444 indivíduos (homens e mulheres com idade 35-70 anos) com angina ou infarto agudo do miocárdio prévio e com valores de colesterol sérico entre 213-309 mg/dL. Após 5,4 anos, houve 25% de redução no colesterol total, 35% de redução do LDL-C e 8% de aumento no HDL-C. O uso de sinvastatina reduziu em 30% a mortalidade total ($P=0,0003$), 42% a mortalidade por doença coronariana e 34% a incidência de eventos coronarianos maiores, $P<0,00001$ (35).

O *The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease – LIPID*, igualmente um estudo de prevenção secundária, testou a pravastatina

40mg *versus* placebo em indivíduos com colesterol total entre 155-271mg/dL (participantes com menor concentração sérica de colesterol em relação à estudos anteriores). Foram 9.014 indivíduos com IAM prévio ou angina seguidos por 6,1 anos. A utilização de estatina resultou em redução de 24% na mortalidade cardiovascular ($P<0,001$), 22% na mortalidade total, 29% na incidência de IAM, 19% de acidente vascular cerebral e 20% na revascularização miocárdica (36).

O estudo *Heart Protection Study – HPS* incluiu pacientes com doença arterial periférica e diabetes, além de doença coronariana. Foram 20.536 indivíduos que receberam sinvastatina 40mg *versus* placebo por cinco anos. Identificou-se redução na incidência de IAM, AVC e revascularização do miocárdio, mesmo naqueles sem doença coronariana prévia e independente da concentração inicial do colesterol. Também houve redução significativa na mortalidade total ($P=0,0003$) e na mortalidade por doença coronariana, $P=0,0005$ (31). Uma meta-análise de 14 ensaios clínicos randomizados de prevenção primária ou secundária, envolvendo mais de 90 mil indivíduos, consolidou o benefício das estatinas na prevenção de eventos cardiovasculares. Com um seguimento médio de cinco anos, demonstrou-se redução de 19% na mortalidade coronariana ($P<0,0001$) e 12% na mortalidade por qualquer causa. Houve 24% de redução na incidência de revascularização miocárdica para cada mmol/L de redução no LDL-C e 17% de redução na incidência de AVC de qualquer tipo independente da concentração sérica de colesterol inicial, do sexo e da idade. Tal ação protetora se estendeu tanto para um primeiro quanto para eventos subseqüentes. Igualmente evidenciou-se redução de 10% para cada mmol/L

de redução no LDL-C na incidência de eventos vasculares no primeiro ano de tratamento e aumento para 20-30% de redução por mmol/L nos anos subsequentes de tratamento. Identificou-se relação linear entre a diminuição dos níveis de LDL-C e eventos, fortalecendo a idéia de que os efeitos benéficos das estatinas estariam, direta e predominantemente, relacionados à sua capacidade em atuar sobre este parâmetro. Não houve aumento da mortalidade de causa não vascular – preocupação inicial associada ao uso das estatinas – nem mesmo maior incidência de câncer (16).

Mais recentemente, outra meta-análise foi realizada exclusivamente para analisar o efeito das estatinas em prevenção primária com desfecho para mortalidade total. Foram incluídos onze estudos num total de 65.229 participantes com idade entre 51-75 anos e LDL-C médio de 138mg/dL. À diferença das evidências anteriores sobre os benefícios na prevenção primária para eventos cardiovasculares, este estudo mostrou que não houve redução significativa no risco para mortalidade total com o uso de estatinas por um período médio de 3,7 anos (37).

Tentando individualizar os efeitos de diferentes agentes hipolipemiantes e dieta sobre a mortalidade total, uma meta-análise incluiu mais de 275 mil indivíduos em 97 estudos randomizados controlados por placebo, com seguimento médio superior a seis meses. Os seguintes fármacos foram analisados: estatinas, fibratos, resinas, niacina, ácidos graxos Omega-3 e dieta. Houve benefício na mortalidade total e cardiovascular para as estatinas com redução no risco relativo de 13% e 22% respectivamente, em pacientes com ou sem doença coronariana. Para ácidos graxos Omega-3, os números foram de 23% e 32%, mas somente em

pacientes com doença coronariana. Houve aumento na mortalidade por causas não cardiovasculares relacionada aos fibratos (38).

A hipótese de maior benefício através de redução mais intensa do LDL colesterol com doses mais altas de estatinas foi avaliada em dois estudos com amostras distintas. O *TNT Trial* randomizou 10 mil indivíduos com idade entre 35-75 anos e doença coronariana conhecida. Os participantes tinham LDL colesterol menor que 130mg/dL e foram divididos em dois grupos para receber 10mg ou 80mg de atorvastatina por dia. Após um seguimento médio de 4,9 anos, o LDL-C médio foi de 77mg/dL e 101mg/dL no grupo que recebeu 80mg e 10mg de atorvastatina, respectivamente. O grupo com dose maior de atorvastatina apresentou redução significativa de 22% na ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, ainda que com aumento na incidência de elevação persistente de aminotransferases hepáticas (0,2 *versus* 1,2%) (39). O estudo *PROVE IT- TIMI 22* randomizou 4.162 indivíduos, após episódio recente de síndrome coronariana aguda, para receber pravastatina 40mg ou atorvastatina 80mg por um período médio de seguimento de 24 meses. O LDL colesterol médio alcançado foi de 95mg/dL no grupo pravastatina e 62mg/dL no grupo atorvastatina. Houve redução de 16% no risco para eventos cardiovasculares maiores, favorecendo o regime com utilização de atorvastatina embora novamente com aumento na incidência de alterações em provas hepáticas (40).

Estudos convergem em relação à elevação das transaminases hepáticas com o uso das estatinas, efeito que parece ser dose dependente. Todavia é rara a ocorrência de hepatotoxicidade. O efeito adverso de maior significado clínico é a miopatia. Contudo sua incidência pode ser considerada

baixa (0,01%) e igualmente dependente da dose (31). Assim sendo, há concordância geral de eficácia e segurança das estatinas na prevenção primária e secundária de ocorrência de eventos cardiovasculares, sendo seu efeito, a princípio, relacionado diretamente com a sua capacidade de interferir na queda dos níveis séricos de LDL-colesterol. A utilização dessa classe de medicamento, como estratégia de prevenção cardiovascular, é orientação de diferentes diretrizes recebendo nível elevado de recomendação (41).

1.5 Efeitos pleiotrópicos das estatinas

Efeitos pleiotrópicos são aqueles que diferem dos originalmente descritos, mas podem também explicar a eficácia clínica de um fármaco. Podem ou não estar relacionados ao mecanismo primário de ação deste fármaco. Não necessariamente são positivos (42). Em relação às estatinas, diferentes efeitos relacionados à proteção cardiovascular, além do esperado somente pela redução do LDL-C, tem sido descritos. Estes incluíram: a redução na atividade inflamatória vascular com melhora na disfunção do endotélio, aumento na biodisponibilidade de óxido nítrico com conseqüente vasodilatação, estabilização da placa aterosclerótica, ação antioxidante, imunomoduladora, de remodelamento ósseo e sobre o metabolismo da glicose (43,44,45,46).

Estudos experimentais em animais e humanos tem avaliado especificamente os efeitos pleiotrópicos das estatinas.

Wassmann S. et al, identificaram que a utilização da atorvastatina em ratos normocolesterolêmicos e espontaneamente hipertensos ocasionou uma redução da expressão vascular do receptor de angiotensina tipo 1 (AT-1),

causando diminuição na produção de espécies reativas ao oxigênio (EROS - radicais livres que parecem estar fortemente implicados na patogênese de aterosclerose e hipertensão), menor vasoconstrição mediada por angiotensina II e redução na pressão arterial sistólica (PAS). Também constataram aumento na expressão vascular da óxido nítrico sintetase endotelial (e-NOS), enzima responsável pela produção de óxido nítrico (47).

Nickenig G. et al, avaliaram o efeito de hipercolesterolemia na função reguladora do receptor AT-1 em estudo experimental com 39 homens. Após a infusão de angiotensina II (Ang II), houve um significativo aumento da PA nos indivíduos com colesterol total mais elevado. A intervenção com sinvastatina ou atorvastatina em oito indivíduos hipercolesterolêmicos acarretou significativa redução no aumento da PA induzida por angiotensina II, bem como na densidade do receptor AT-1 independentemente do efeito sobre a redução do LDL-C (48). Os receptores AT-1 são mediadores da maioria das ações fisiológicas clássicas da angiotensina II nos sistemas cardiovascular, neuroendócrino, rins, fígado e outros tecidos-alvo. É primordialmente por meio das ações da Ang II, mediadas pelo receptor AT-1, que o sistema renina-angiotensina exerce influência no controle da pressão arterial. Estas ações incluem vasoconstrição, síntese e secreção de aldosterona e reabsorção tubular de sódio (49). Também através da ativação do receptor AT-1, a Ang II promove disfunção endotelial, estimulando a ativação da enzima NAD(P)H oxidase, resultando na geração de EROs nas células vasculares que interagem com NO reduzindo sua biodisponibilidade (50).

As estatinas parecem exercer papel direto sobre a disfunção endotelial a partir de uma ação sobre a biodisponibilidade do óxido nítrico. Poderiam

prevenir a hipóxia tecidual induzida pela menor regulação da e-NOS endotelial através do aumento na produção de óxido nítrico. Igualmente reduziram os níveis de caveolina-1, importante inibidor da atividade da e-NOS (45). Estudo experimental com oito homens jovens saudáveis com colesterol normal mostrou que o uso de atorvastatina (80mg/dia) melhora a função endotelial medida através de pletismografia em artéria periférica já nas primeiras 24 horas, independentemente da redução dos níveis séricos de colesterol. A suspensão do tratamento interrompeu o benefício sobre função endotelial já no primeiro dia, enquanto que o colesterol voltou aos níveis pré-tratamento somente no décimo segundo dia (51).

O uso de cerivastatina em 27 pacientes diabéticos com idade $69 \pm 3,4$ anos, com ou sem hipercolesterolemia (colesterol total 200-260 mg/dL) e sem história de doença vascular isquêmica, igualmente demonstrou melhora na função endotelial medida através do diâmetro da artéria branquial direita por ultra-sonografia (52).

Uma possível ação antiinflamatória das estatinas tem sido demonstrada através de sua rápida capacidade de redução na concentração da proteína C-reativa (PCR), levando a diminuição na expressão de várias moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias. Evidências sugerem que este efeito já acontece na sexta semana de tratamento (45). O ensaio clínico *CARE* com 4.159 participantes com história prévia de IAM, fração de ejeção maior que 25%, colesterol total menor que 240 mg/dL e LDL-C entre 115-175 mg/dL, mostrou que a terapia com pravastatina reduziu os níveis de proteína C-reativa. Análise secundária com 782 participantes demonstrou que os pacientes com níveis mais elevados de proteína C-reativa que receberam

pravastatina 40mg/dia, apresentaram uma tendência à redução de recorrência de eventos coronarianos (53). A hipótese da ação antiinflamatória das estatinas foi reforçada com os resultados do ensaio clínico *JUPITER*, que randomizou 17.802 participantes saudáveis (homens acima de 50 anos e mulheres acima de 60 anos), com níveis de LDL-C abaixo de 130 mg/dL e níveis de PCR ultra-sensível acima de 2 mg/dL para receber 20 mg de rosuvastatina ou placebo. Após um seguimento de 1,9 anos, houve diminuição significativa de 27% na ocorrência de eventos cardiovasculares no grupo de tratamento ativo (54).

O efeito de estabilização da placa aterosclerótica foi demonstrado em estudo com 24 indivíduos com estenose sintomática e maior que 70% de artérias carótidas. Consecutivamente receberam pravastatina 40mg ou aconselhamento dietético por três meses antes de serem submetidos à endarterectomia. A composição da placa foi aferida através de coloração especial e imunocitoquímica com análise quantitativa das imagens (*special stains and immunocytochemistry with quantitative image analysis*). Além de reduzir o LDL-C, diminuindo a quantidade lipídica da placa (placas com matriz rica em lipídios seriam mais suscetíveis à instabilização), houve redução na ativação dos macrófagos e aumento no conteúdo de colágeno, nos pacientes tratados com pravastatina (55).

Antoniades *et al*, com o objetivo de examinar os efeitos diretos da atorvastatina na biodisponibilidade de óxido nítrico, randomizaram 42 indivíduos candidatos à cirurgia de revascularização miocárdica, que não haviam tomado estatinas, para receber atorvastatina 40mg ou placebo por três dias antes do procedimento. Segmentos de artéria mamária foram então

examinados. Demonstrou-se, pela primeira vez, em humanos que o tratamento está associado com redução na geração de oxidação arterial e melhora da função endotelial (efeito pleiotrópico direto na parede arterial). Achado independente da ação de redução do LDL-C e resultante diretamente da inibição da HMG-CoA redutase (56).

Outros efeitos pleiotrópicos descritos são: a redução da rejeição aguda pós-transplante renal (efeito imunomodulador); de remodelamento ósseo, inibindo a reabsorção e estimulando a formação do osso e possível efeito favorável no metabolismo da glicose. O estudo *WOSCOPS* revelou redução do risco de 30% na incidência de diabetes mellitus nos pacientes tratados com pravastatina, independentemente da ação específica sobre o perfil lipídico (44).

Em contrapartida às múltiplas evidências a favor dos efeitos pleiotrópicos, uma meta-análise, envolvendo 81.859 indivíduos, avaliou se as estatinas, individualmente ou como classe farmacológica, reduzem o risco cardiovascular além do esperado pelo efeito de redução do LDL-C. Os artigos incluídos deveriam ser randomizados, cegados, placebo controlados e com duração superior a dois anos. Foram analisados 19 estudos e concluiu-se que, tanto o tratamento com estatinas quanto o uso de outros hipocolesterolemiantes ou da dieta, reduzem o risco de doença coronariana na proporção da redução do LDL-C e, portanto, negam a possibilidade da existência dos efeitos pleiotrópicos das estatinas (43).

1.6 Efeitos das estatinas na pressão arterial

A melhora sobre a disfunção endotelial, principalmente por mecanismos que levam à vasodilatação, levanta a hipótese de que as estatinas poderiam reduzir a pressão arterial. Estudos, tais como o *WOSCOPS* ou o *4S*, não demonstraram o efeito hipotensor das estatinas (34,35). Todavia, significativa parcela dos indivíduos nestes ensaios não tinha hipertensão, tampouco os níveis pressóricos foram classificados como desfecho principal ou previamente planejado. Igualmente não houve controle adequado sobre o efeito do tratamento anti-hipertensivo recebido ao longo do seguimento. Outros ensaios clínicos de menor porte tentaram avaliar especificamente esta questão.

Glorioso *et al*, em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e cruzado, selecionaram 30 indivíduos hipertensos e dislipidêmicos com idade entre 40-70 anos, para receberem 20 mg ou 40 mg de pravastatina por um seguimento de 32 semanas. Houve uma redução significativa de 8 mmHg e 5 mmHg na pressão sistólica e diastólica, respectivamente, no grupo que recebeu pravastatina. Tal efeito foi independente de dose e da redução do colesterol sérico (57).

Estudo japonês, randomizado, aberto e cruzado, envolvendo 52 participantes hipertensos, com idade entre 38-81 anos, colesterol total acima de 220 mg/dL e tratados com as mesmas drogas anti-hipertensivas por mais de um ano, comparou o efeito sobre a PA do uso da pravastatina 10 mg/dia *versus* probucol 500 mg/dia. Houve redução significativa de 4,7 mmHg na pressão sistólica apenas no grupo que recebeu pravastatina, apesar da igual

redução no colesterol total e LDL-C, sugerindo um efeito hipotensor específico da estatina. Não houve diferença na pressão diastólica (58).

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 62,7 anos, para receber estatinas (sinvastatina, atorvastatina 10-20mg ou pravastatina 5-10mg) *versus* lecitina de soja 20g/dia. Após oito semanas de seguimento, houve redução significativa de 5,7 mmHg e 3,5 mmHg na PAS e PAD diurnas, respectivamente no subgrupo com PA inicial de 24 horas maior que 126/80 mmHg e que recebeu estatinas. Igualmente não se identificou associação entre a redução de colesterol e redução pressórica (59).

Calvo C. *et al*, em estudo aberto, que também utilizou a MAPA-24h, selecionaram 60 indivíduos, com idade média de 53 anos, colesterol total entre 250-300mg/dL, triglicérides < 400mg/dL, pressão sistólica entre 140-159mmHg e diastólica entre 90-99mmHg. Não estavam em uso de anti-hipertensivos. Os participantes foram randomizados para receber atorvastatina 10mg ou dieta por três meses. Foi identificada redução significativa de 7,7 mmHg e 4,9 mmHg na PAS e PAD, respectivamente no grupo que recebeu atorvastatina (60).

Outro estudo, também aberto, avaliou o efeito da atorvastatina sobre a PA através da MAPA-24h. Foram selecionados 60 indivíduos hipertensos (PA>140/90mmHg) ou em uso de anti-hipertensivos e dislipidêmicos (colesterol total>200mg/dL) para receberem atorvastatina 20mg/d (n=36) ou dieta (n=24), sem mudança na medicação anti-hipertensiva por oito semanas. Houve redução estatisticamente significativa na pressão arterial média

sistólica e diastólica de 24h, diurna e noturna no grupo que recebeu atorvastatina (61).

Por outro lado, Lopau *et al*, em coorte retrospectiva, compararam 74 indivíduos tratados com 20 mg de pravastatina e 76 controles, imediatamente após transplante renal. Não foi identificado um melhor controle pressórico, após 48 meses de seguimento entre os grupos. Houve tendência para menor proteinúria no grupo que recebeu pravastatina, embora sem alteração na função renal. No entanto, os autores reconheceram que o grupo que recebeu estatinas igualmente estava exposto a uma dose maior de ciclosporina (de conhecido efeito hipertensivo), o que poderia ter contribuído para estes achados negativos (62).

O estudo *Brisighella Heart Study* avaliou o efeito sobre a pressão arterial de três estratégias para redução do colesterol. Indivíduos dislipidêmicos (n=1356) com colesterol total maior ou igual a 239mg/dL foram randomizados para receber: dieta pobre em gorduras, genfibrozil 400-800mg ou colestiramina 4-24g (grupo sem uso de estatina), ou sinvastatina 20-40mg, por um período de 5 anos. Os participantes foram divididos em quatro quartis de acordo com a PAS. O tratamento anti-hipertensivo foi mantido inalterado durante todo o estudo em 93% dos participantes. Houve redução estatisticamente significativa na PAS e PAD, em quartis maiores de PAS (≥ 140 mmHg), nos que receberam medicação, sendo mais pronunciada naqueles que receberam sinvastatina a despeito da igual redução nos níveis de LDL-C (63).

Prandin *et al*, em estudo observacional não controlado, avaliou o efeito sobre a PA da utilização de atorvastatina 10mg/dia, pravastatina 40mg/dia ou

sinvastatina 40mg/dia em 254 indivíduos com PAS 140-179 mmHg e/ou PAD 90-109 mmHg e colesterol total maior que 200mg/dL, por 24 semanas. O tratamento anti-hipertensivo foi mantido inalterado durante todo o período. Após a terapia com estatinas houve redução significativa de 7,6 mmHg e 5,2 mmHg na PAS e PAD, respectivamente. O efeito foi mais pronunciado nos indivíduos com menos de 65 anos, com PAS maior que 140 mmHg e mais dislipidêmicos no início do tratamento. Não foi identificada relação entre a redução do LDL-C e a diminuição da PA entre os grupos (64).

Meta-análise tentou avaliar especificamente o efeito hipotensor das estatinas, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados. Esses deveriam ser controlados contra placebo ou outro hipolipemiante sem que houvesse modificações no tratamento anti-hipertensivo durante o período de seguimento. Foram avaliados 20 estudos englobando 828 participantes. Houve uma diferença significativa na pressão sistólica naqueles que usaram estatinas, chegando a uma redução de 4 mmHg quando analisados estudos com pressão sistólica inicial maior que 130mmHg, e tendência de redução na PAD (aproximadamente 1 mmHg) nos estudos com PAD maior que 80mmHg. Tal efeito seria independente da idade, tempo de seguimento ou variação nos níveis séricos de colesterol (65).

Um ensaio clínico posterior, no qual aproximadamente mil indivíduos foram randomizados para receber sinvastatina 20mg, pravastatina 40mg ou placebo, desenhado originalmente para avaliar o efeito das estatinas sobre variáveis de comportamento e cognição (66), permitiu, em análise secundária, avaliar o efeito hipotensor dessa classe de medicamentos. Após seis meses, houve uma queda significativa de 2,2 mmHg e 2,4 mmHg na

PAS e PAD, respectivamente nos participantes que receberam estatinas. Dois meses após a interrupção do tratamento, este efeito já não existia. Diferentemente de estudos anteriores, houve redução pressórica mesmo em normotensos e pré-hipertensos (67).

O efeito das estatinas sobre a PA foi avaliado de forma secundária no estudo *ASCOT* (68). Este ensaio clínico foi desenhado para comparar dois tipos de tratamento anti-hipertensivo (anlodipino 5-10mg/dia associado ao perindopril 4-8mg/dia *versus* atenolol 50-100mg/dia associado a bendroflumetazida¹, 25-2,5mg/dia) na prevenção de eventos coronarianos. Foram selecionados 19.342 indivíduos hipertensos e com três outros fatores de risco. Dessa amostra, 10.305 indivíduos foram randomizados para receber atorvastatina 10mg ou placebo (69). Este estudo, conhecido como *ASCOT-LLA*, foi precocemente interrompido após 3,3 anos devido à redução significativa de 36% em eventos coronarianos. Houve redução de 24% no colesterol total e 35% no LDL-C neste grupo. No período entre seis semanas até 18 meses, houve redução estatisticamente significativa de 1,1mmHg na PAS e 0,7mmHg na PAD a favor da pravastatina. Os autores sugerem cautela com relação ao efeito hipotensor devido à possível interação da titulação das medicações anti-hipertensivas utilizadas ao longo do estudo.

O possível efeito anti-hipertensivo das estatinas não tem sido demonstrado em outros ensaios clínicos. Koh KK. et al, avaliando o efeito metabólico e vascular das estatinas e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, em ensaio clínico cruzado, randomizou 50 indivíduos, com idade média de 59 anos, diabetes tipo 2, LDL-C >100mg/dL e PA controlada (média de 134/80), para três grupos de tratamento: sinvastatina 20mg ou

placebo, ramipril 10mg ou placebo e sinvastatina 20mg mais ramipril 10mg. A adição de sinvastatina 20mg/dia não aumentou o efeito hipotensor de ramipril 10mg/dia (70).

Em ensaio clínico semelhante, os mesmos autores randomizaram 47 indivíduos hipertensos (PA média de 145/90) e dislipidêmicos (LDL-C >100mg/dL), com idade média de 57 anos, para três grupos de tratamento: sinvastatina 20mg ou placebo, losartano 100mg ou placebo e sinvastatina mais losartano. Novamente, a adição de sinvastatina 20mg/dia não aumentou o efeito hipotensor de losartano 100mg/dia (71).

O ensaio clínico *PHYLLIS* foi planejado, com objetivo principal de avaliar o efeito do tratamento anti-hipertensivo e hipolipidêmico na progressão do espessamento da artéria carótida, entretanto havia o objetivo secundário pré-especificado de avaliação desta intervenção na pressão arterial aferida por MAPA-24h. Este ensaio clínico, randomizou 508 indivíduos, com idade entre 45-70 anos, sem história de evento cardiovascular, mas com hipertensão leve e dislipidemia (LDL-C 160-200mg/dL) para receber hidroclorotiazida 25mg ou fosinopril 20mg/dia com ou sem a adição de pravastatina 40mg/dia, em seguimento médio de 2,6 anos. Apesar da redução do colesterol no grupo que recebeu pravastatina, não houve efeito redutor adicional na pressão arterial medida tanto em consultório como por MAPA-24h (72).

A pressão arterial difere entre a pressão periférica (braquial) e a central (aórtica). Conforme a onda de pressão se distancia do coração, a pressão arterial média e a diastólica diminuem (-1-2 mmHg), enquanto a pressão sistólica e pressão de pulso (PP) aumentam (73). Estudos

demonstram correlação entre a pressão central e a ocorrência de eventos cardiovasculares. Roman *et al*, avaliando a pressão central de modo não invasivo, através de tonometria de aplanção de artéria radial, evidenciaram que a pressão central se relaciona mais fortemente com hipertrofia vascular, extensão de aterosclerose e eventos cardiovasculares que a pressão braquial (74). Jankowski *et al*, avaliando a pressão central de forma invasiva em indivíduos submetidos à angiografia igualmente encontrou melhor correlação entre pressão central e eventos cardiovasculares (75).

O impacto da intervenção farmacológica na pressão central foi avaliado no estudo *CAFE*, que comparou duas estratégias de associação de anti-hipertensivos: anlodipino associado a perindopril e atenolol associado a bendroflumetiazida, em 2.199 pacientes selecionados a partir do estudo *ASCOT* (68). Após um seguimento médio de quatro anos, apesar da redução semelhante na pressão braquial, houve redução estatisticamente significativa da pressão central no grupo que recebeu a associação de anlodipino e perindopril (76). O estudo *CAFE-LLA*, um sub-estudo randomizado, duplo cego igualmente acoplado ao ensaio clínico *ASCOT*, foi delineado com o objetivo de avaliar o impacto da atorvastatina na pressão arterial central. Foram randomizados 891 participantes hipertensos, com idade entre 40-79 anos e com colesterol total maior ou igual a 250mg/dL, para receber atorvastatina 10mg ou placebo. Após 3,5 anos de seguimento, houve uma redução do colesterol total e LDL-C no grupo do tratamento ativo, não havendo impacto na pressão central ou periférica (77).

2 JUSTIFICATIVA

Mesmo considerando-se a relação linear entre a queda do LDL-C e os benefícios cardiovasculares, efeitos pleiotrópicos associados a esta classe de medicamentos poderiam estar convergindo para uma mesma direção e não podem ser desprezados. Se a explicação sobre os benefícios das estatinas estivesse restrita à sua ação no perfil lipídico, a utilização de outros medicamentos, que atuassem também de forma favorável no perfil lipídico, com aumento no HDL-C e/ou diminuição no LDL-C, deveriam igualmente produzir efeitos favoráveis, o que não tem sido evidenciado em diferentes ensaios clínicos. O efeito pleiotrópico da estatina sobre a função endotelial sugere que parte dos benefícios poderiam estar relacionados com um possível efeito anti-hipertensivo. Todavia, ainda são esparsos os dados sobre tal efeito. Importantes ensaios clínicos não foram delineados primariamente para avaliação deste desfecho. Além disso, os estudos desenhados especificamente para avaliar o efeito das estatinas sobre a pressão arterial apresentam restrições metodológicas tais como: a não utilização da PA como desfecho pré-especificado, a falta da utilização da MAPA-24h como método de aferição da PA, o não controle dos fármacos anti-hipertensivos ou a ausência de cegamento para as diferentes intervenções.

A demonstração clara do efeito hipotensor de estatinas poderia influir na forma e espectro de utilização dessa classe de medicamentos, particularmente em pacientes de risco cardiovascular mais elevado como hipertensos.

Sendo assim, desenvolvemos o presente estudo que pretendeu responder a seguinte hipótese conceitual:

- A utilização de 40mg de Sinvastatina em pacientes com HAS exerce um efeito hipotensor significativo.

3 OBJETIVOS

Principal:

- avaliar o efeito da administração de 40mg de sinvastatina, administrada pela manhã, na média da pressão arterial de 24 horas, aferida por monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA-24h);

Secundário:

- avaliar a diferença nas médias da pressão arterial, durante a vigília e sono, aferidas por MAPA-24h, bem como a variação na pressão de consultório e nos valores laboratoriais.

4 REFERÊNCIAS

1. Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:944-55.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary diseases, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356:2388-98.
3. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases. Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation.* 2001;104:2746-53.
4. Available from:
[HTTP://tabnet.datasus.gov.br/ministeriodasaude/secretaria](http://tabnet.datasus.gov.br/ministeriodasaude/secretaria).
5. Curioni C, Cunha CB, Veras RP, André C. The decline in mortality from circulatory diseases in Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25(1):9-15.
6. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Ass. Bras. Cardiol.* 2007; v.88, Suplemento I.
7. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease. *Circulation.* 2006;113:2363-72.
8. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2010;122:2748-64.

9. Fuster V. Atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Medicine. 23rd edition. Saunders Elsevier. 2008;p.472-77.
10. Tsimpanidi EM, Brinkmeier MS, Fotiadou EH, Giakoumi SM, Kypreos KE. HDL biogenesis and functions: Role of HDL quality and quantity in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;208:3-9.
11. Hansson GK. Mechanism of Disease: Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
12. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum Cholesterol, Lipoproteins, and the Risk of Coronary Heart Disease. The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*. 1971;74:1-12.
13. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
14. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ*. 1991;303:276-82.
15. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1990;323:1112-19.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.

17. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. Highdensity lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
18. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351-64.
19. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ*. 1992;305:15-19.
20. Strandberg TE, Salomaa VV, Naukkarinen VA, Vanhanen HT, Sarna SJ, Miettinen TA. Long-term mortality after 5-year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. *JAMA*. 1991;266:1225-29.
21. Holme I. An Analysis of Randomized Trials Evaluating the Effect of Cholesterol Reduction on Total Mortality and Coronary Heart Disease Incidence. *Circulation*. 1990;82:1916-24.
22. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ*. 1990;301:309-14.
23. Brousseau ME; Schaefer EF; Wolfe M, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004;350:1505-15.
24. Nissen E; Tardif JC; Nicholss SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007; 356:1304-16.

25. Kastelein JJP; Van Leuven SI; Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356:1620-30.
26. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357:2109-22.
27. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES *et al.*; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1431-43.
28. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ *et al.* Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med.* 2009;361:2113-22.
29. Ginsberg HN, et al. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in Type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-74.
30. Mahley W, Bersot T. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*, 11ed. McGraw-Hill Companies. 2006; p.933-66.
31. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.

32. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999;282:2340-46.
33. Downs JR, Clearfield MDO, Weis SDO, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer AMS, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-21.
34. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, 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.
35. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet*. 1994;344:1383-89.
36. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
37. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, Jukema J W, Ford I, Sattar N. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention. A Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials Involving 65 229 Participants. *Arch Intern Med*. 2010;170(12):1024-31.

38. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 2005;165:725-30.
39. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. For the Treating to New Targets (TNT) investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
40. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. From the Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) study group. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
41. Grundy SM; Cleeman JI; Bairey Merz CM; Brewer Jr HB; Clark LT; Hunninghake DB; Pasternak RC; Smith Jr SC; Stone NJ; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. NCEP Report. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
42. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109:39-43.
43. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855-62.
44. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, et al. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1451-58.

45. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J.* 2003;24:225-48.
46. Koh KK, Quon MJ, Waclawiw MA. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? *Atherosclerosis.* 2008;196:1-8.
47. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, Müller K, Ahlbory K, Linz W, Itter G, Rösen R, Böhm M, Nickenig G. HMG-CoA Reductase Inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension.* 2001;37:1450-57.
48. Nickenig G, Bäumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhövel F, Böhm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation.* 1999;100:2131-34.
49. Santos RAS, Ferreira AJ, Pinheiro SVB. Papel do sistema renina-angiotensina. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD, editores. *Hipertensão.* Elsevier. 2006; p.66-75.
50. Colaço AL, Passaglia RCAT, Nigro D, Fortes ZB, Carvalho MHC. Participação do endotélio vascular. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD, editores. *Hipertensão.* Elsevier. 2006; p.76-85.
51. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol.* 2001;88:1306-07.
52. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001; 104:376–79.

53. Ridker PM, Rifai N, Sacks F, Pfeffer M, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, Pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:839-44.
54. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto Jr. AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT and Glynn RJ. 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.
55. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques. Implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001;103:926-33.
56. Antoniadou C, Bakogiannis C, Leeson P, Channon KM, et al. Rapid, Direct Effects of Statin Treatment on Arterial Redox State and Nitric Oxide Bioavailability in Human Atherosclerosis via Tetrahydrobiopterin-Mediated Endothelial Nitric Oxide Synthase Coupling. *Circulation*. 2011;124:335-45.
57. 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.
58. Ikeda T, Sakurai J, Nakayama D, Takahashi Y, Matsuo K, Shibuya Y, et al. Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing

- long-term treatment with antihypertensive drugs. *Am J Hypertens.* 2004;17(6):502-06.
59. Terzoli L, Mircoli L, Raco R, Ferrari U. Lowering of elevated ambulatory blood pressure by HMG-CoA reductase Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46:310-15.
60. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Covelo M, Lopez JE. Atorvastatin reduces ambulatory blood pressure in hyperlipidemic patients with untreated grade 1 essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(suppl. 1):A2.
61. Kambay M, Yildirim A, Bozbas H, et al. Statin therapy helps to control blood pressure levels in hypertensive dyslipidemic patients. *Ren Fail.* 2005;27:297-303.
62. Lopau K, Spindler K, Wanner C. Effects of pravastatin treatment on blood pressure regulation after renal transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2006; 29:329-37.
63. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A. Brisighella Heart Study Working Party Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J.* 2004;148:285-92.
64. Prandin MG, Cicero AFG, Dormi A, Veronesi M, Cosentino ER, Borghi C. Prospective evaluation of the effect of statins on blood pressure control in hypertensive patients in clinical practice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; doi:10.1016/j.numecd.2009.05.010.

65. Strazzullo O, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2007;49:792-98.
66. Golomb BA, Criqui MH, White H, Dimsdale JE. Conceptual foundations of the UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on cognition, behavior, and biochemistry. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):153-62.
67. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Richie JB, Criqui MH. Reduction in blood pressure with statins. Results from the UCSD statin study, a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(7):721-27.
68. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G. et al., for the ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*. 2001;19:1139-47.
69. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al., on behalf of the 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;361:1149-58.
70. 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.

71. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation*. 2004;110:3687-92.
72. Mancia G, Parati G, Revera M, et al. Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ*. 2010;340:c1197.
73. Safar M, Protogerou AD, Blacher J. Statins, central blood pressure, and blood pressure amplification. *Circulation*. 2009;119:9-12.
74. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50:197-203.
75. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, Kloch-Badełek M, Wiliński J, Curyło AM, Dudek D; on behalf of the Aortic Blood Pressure and Survival Study Group. Pulsatile but Not Steady Component of Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in Coronary Patients. *Hypertension*. 2008;51:848-55.
76. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, for the CAFE and ASCOT Investigators. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation study: the CAFE Study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.

77. Williams B, Lacy PS, Cruickshank K, Collier D, Hughes AD, Stanton A, Thom S, Thurston H, for the CAFE and ASCOT Investigators. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation*. 2009;119:53-61.

5 ARTIGO EM INGLÊS

The hypotensive effect of simvastatin in hypertensive patients: a placebo-controlled randomized clinical trial with 24-h ambulatory blood pressure monitoring

Vicente Corrêa Júnior¹, Flávio Danni Fuchs², Leila Moreira Beltrami¹, Moisés Gerhardt³, Sandra Costa Fuchs¹, Cristian Rafael Sloczinski³, Rosana Gomes Monteggia³, Miguel Gus²

1 Postgraduate Program in Medicine: Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

2 Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

3 Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

Address for Correspondence:

Miguel Gus, MD.

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90.035-903, Porto Alegre – RS, Brazil

Phone/FAX: +55 51-2101 8420

E-mail: mgus@terra.com.br

ABSTRACT

Background: Part of the beneficial effects of statins on the prevention of cardiovascular events can be attributed to pleiotropic effects, including reduction of blood pressure (BP).

Objective: To evaluate the effect of simvastatin on BP measured by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM-24h).

Methods: In a double-blind parallel clinical trial 79 hypertensive patients without a formal indication for statin therapy were randomized to receive 40 mg of simvastatin (n = 40) or placebo (n = 39) during the morning. Clinical, laboratory and ABPM-24h data were collected at the baseline and after 8 weeks of follow-up. The sample consisted mainly of white overweight women and 80% used two or more antihypertensive drugs.

Results: There was a significant reduction in 24-h diastolic blood pressure (24h-DBP) in the simvastatin group. The ABPM δ -value between the groups after adjustment for baseline BP was 2.8 mmHg (95% CI: 0.4 to 5.1, P = 0.02). The corresponding values for daytime systolic blood pressure (SBP) and daytime DBP were 4.2 mmHg (95% CI: 0.1 to 8.4; P = 0.04) and 3.1 mmHg (95% CI: 0.4 to 5.9; P = 0.02).

Conclusion: The administration of 40 mg of simvastatin during the morning period resulted in a significant reduction in daytime SBP and DBP. This effect may have clinical impact. Some of the benefits of statins in primary or secondary prevention of cardiovascular events demonstrated in large clinical trials may be related to its effect in reducing blood pressure.

Key words: simvastatin, blood pressure, clinical trial, ambulatory blood pressure.

Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT00704548

INTRODUCTION

The positive effects of statins in primary and secondary cardiovascular prevention (1,2,3,4,5) have not been clearly demonstrated with older drugs (clofibrate and niacin), or new medications (ezetimibe and torcetrapib), which have similar or superior effects on the lipid profile (6). Therefore pleiotropic effects related to statin on cardiovascular protection have been described such as: the reduction in inflammatory activity with improvement in vascular endothelial dysfunction, increase bioavailability of nitric oxide with subsequent vasodilation, stabilization of atherosclerotic plaque and positive effects in immunomodulation, oxidative stress and glucose metabolism (7,8,9,10).

The improvement of endothelial dysfunction, mainly by mechanisms that lead to vasodilatation, raises a hypothesis that statins might reduce blood pressure (BP). The studies that specifically analyzed the effect of statins on BP have some methodological limitations such as: BP variation was not a prespecified outcome, the underuse or 24h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM-24h), the lack of any control of antihypertensive drugs used during the follow-up periods, the lack of blinding for the different interventions or small sample size. Large clinical trials that evaluated the benefits of statins on cardiovascular prevention were not primarily designed to describe its hypotensive effect (2,3). In addition, a significant number of individuals in these trials had no hypertension, nor blood pressure variation was classified as primary outcome or previously planned. There was no adequate control over the effect of antihypertensive treatment received during the follow-up periods. Therefore, more evidences are necessary to demonstrate the pleiotropic hypotensive effect of statins.

The aim of this study was to evaluate in a randomized placebo-controlled clinical trial, the effect of 40 mg of simvastatin on blood pressure measured by ABPM-24h in an out-patient hypertensive clinic.

METHODS

This randomized, double-blind parallel study was conducted in the Hypertension Clinic of the Department of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, Brazil). The study was approved by the Institutional Ethics Committee and all patients signed informed consent for participation. The allocation was concealed and a numbered drug opaque container of identical appearance was distributed by a blind investigator who was in possession of a randomization list that was generated in a computer program with stratification by office systolic blood pressure (SBP) (higher or less than 140 mmHg).

Patients

We selected hypertensive individuals (controlled or not) aged 18-70 years that were not receiving statin therapy. The exclusion criteria were: diagnosis of secondary hypertension, severe hypertension (SBP \geq 180 mmHg and / or diastolic blood pressure (DBP) \geq 110 mmHg), patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk (assessed by the Framingham score greater than 20%), contraindication to the use of statins, diabetes mellitus, previous history of stroke, ischemic heart disease, heart failure and creatinine $>$ 1.5 mg / dL.

Procedures

In the initial evaluation, demographic and anthropometric data were collected. At baseline and at the end of the follow-up period the office BP was checked by auscultation with an aneroid sphygmomanometer using a cuff appropriate for arm circumference, following the recommendations of international committees (11). We

considered the average of two measurements in the range of 2-5 minutes. Selected patients were submitted to ABPM-24h and collection of fasting blood sample to measure total cholesterol (TC), triglycerides (TG), HDL - cholesterol (HDL-C), fasting glucose, AST and ALT at baseline and at end of the eight weeks follow-up period. The LDL-C was calculated using the Friedewald formula (12). We use Spacelabs 90207 ABPM monitor, scheduled for measurements every 15 minutes between 7am and 11pm (day period) and every 20 minutes from 11pm to 6am (night period).

Patients were randomized to receive simvastatin 40 mg or matching placebo for eight consecutive weeks. All were instructed to carry out the usual non-pharmacological measures, according to guideline recommendations (13). Adherence to treatment was assessed by counting pills check. Good adherence was considered if the patient used more than 80% of the provided medication. Tolerance to treatment was assessed by questioning for adverse effects in telephone contact at 6th week of follow-up. Patients were instructed to take the medication during the morning and not to make any change in the usual antihypertensive drugs.

Outcomes

The primary outcome was the difference in mean 24-hour BP variation between the two groups after the intervention. The difference in mean of BP during daytime and nighttime in ABPM-24h, as well as the office BP and laboratory differences were considered secondary outcomes.

Statistical analysis

Sample size was calculated on the basis of a standard deviation of 8 mm Hg and effect size of 5 mm Hg in 24-h systolic ABPM and a two-sided significance level

of 5%. A sample size of 42 patients per group was estimated to provide a power of 80% to reject the null hypothesis. Considering possible 10% of losses, the final calculated sample was 92 patients.

The baseline comparison between groups was performed using the Student t test for continuous variables and χ^2 for categorical variables. In each group, the change in BP by ABPM -24 h, daytime and nighttime, and laboratory tests was calculated by subtracting baseline values measured after the intervention period. The difference between groups was calculated by subtracting the variation observed between them (δ -values). The differences in BP variation and laboratory tests were analyzed by analysis of variance for repeated measures (MANOVA). For differences in pressure variation adjustment was considered for the baseline BP values (analysis of covariance). All tests were two-tailed and significance level was 5%. Data were analyzed using SPSS version 13.0.

RESULTS

Between August 2008 and August 2011, 124 patients met the inclusion criteria and were invited to participate. Among them, 91 were randomized and 40 and 39 patients in the simvastatin and placebo groups, respectively were effectively analyzed (Figure 1).

Table 1 shows that the groups were similar regarding demographic characteristics, severity of hypertension measured by office BP, percentage of patients using combination of antihypertensive drugs and lipid profile. The sample was consisted mainly by white overweight women using two or more antihypertensive drugs.

Table 2 shows the variation in lipid profile during follow-up. There was a statistically significant reduction in serum total cholesterol, LDL-C and triglycerides, with a slight increase in HDL-C in the group receiving simvastatin.

Table 3 shows that treatment with simvastatin 40 mg daily for 8 weeks resulted in significant reduction in SBP-24h and DBP-24h. After adjustment for baseline SBP-24h and DBP-24h the variation of DBP-24h remained statistically significant. Considering the daytime period there was significant reduction in both SBP and DBP in the simvastatin group even after adjustment. There was no significant difference between the two groups in the BP variation during the night. We found a nonsignificant increase in office SBP and DBP in the group receiving simvastatin (6.9 mmHg, 95% CI: -2.9-16.8 mmHg, $P = 0.16$ and 3.6 mmHg, 95% CI: -2.6-9.9 mmHg, $P = 0.24$ for SBP and DBP, respectively). There was a significant increase in BMI of 0.38 kg/m² in the intervention group ($P = 0.005$). Adherence to treatment was higher than 90% in both groups. There was no significant difference in

the incidence of adverse effects (nausea, vomiting and abdominal pain) between the two groups (5.0 % and 5.1% in the simvastatin and placebo, respectively).

DISCUSSION

The results of this clinical trial demonstrate that administration of 40 mg of simvastatin in the morning for a period of eight weeks resulted in significant reduction in 24h-DBP and daytime SBP and DBP in hypertensive patients. The design and use of the ABPM-24h (considered the gold standard for measuring blood pressure) strengthens these findings. The non-significant increase in office SBP and DBP should be interpreted as a further evidence for the measurement bias of the office BP measures and reinforces that studies, independently from the sample size, should preferably assess the pressor effect of different interventions through the ABPM-24h. In most major clinical trials with statins, the blood pressure was measured only as part of the evaluation of the included patients and the effect on BP variation has not been described. Moreover, with the exception of ALLHAT (14) many of the participants were not hypertensive and the use of antihypertensive drugs was at the discretion of the attending physician. The hypotensive pleiotropic effects of statins has been analyzed by other small studies with different methodologies and distinct scenarios. But some methodological pitfalls should be considered: the BP variation as main the outcome was assessed by office BP measurements (15,16,17,18,19,20) and the uncontrolled (21) or retrospective cohort designs (18).

A meta-analysis that included 20 clinical trials and 828 individuals showed that the use of statins resulted in a significant reduction of 4 mmHg in office SBP in individuals with baseline SBP above 130 mmHg. The authors recognize that although only randomized controlled trials were included, there was heterogeneity between the studies, because few were specifically designed to test the hypothesis of the hypotensive effect of statins (22). Post-hoc analysis of a clinical trial that compared

simvastatin 20 mg / day, pravastatin 40 mg / day and placebo on behavioral outcomes showed that statins were associated with a significant reduction of 2 mmHg and 2.4 mmHg in SBP and DBP, respectively (23). On the other hand, a substudy of the ASCOT trial (CAFE-LLA) showed no effect of atorvastatin 10 mg / day in hypertensive patients with total cholesterol above 250 mg/dL on the peripheral or central blood pressure after a follow-up period of 3.5 years (24).

The effect of statins on blood pressure measured by ABPM-24h was assessed in some studies with small samples or with an open-label design (25,26,27). More recently, secondary analysis of the clinical trial "Phyllis" did not demonstrate any significant BP variation assessed through ABPM-24h of 40 mg of pravastatin compared with placebo in 500 hypertensive patients. Despite the large sample and a follow-up period of 2.6 years, the post-hoc analysis and the possibility of use of antihypertensive drugs in an open label fashion can be considered limitations of this study (28).

Our results showed that the use of 40 mg of simvastatin resulted in a significant daytime reduction of 4 mmHg in SBP and 3 mmHg in DBP. Such effect certainly has clinical implications. Meta-analysis that included 147 clinical trials showed that a reduction in office SBP of 10 mmHg or 5 mmHg in DBP, with the use of antihypertensive drugs caused a 25% and 36% reduction in coronary events and stroke, respectively (29). It is difficult to translate accurately the values assessed by ABPM-24h into office BP. But, considering the characteristics of multiple measurements of the ABPM-24h and the lower cut-off points for normality compared to office measures (30), we can suppose that 4 mmHg in SBP and 3 mmHg in DBP changes in outpatient monitoring may correspond to higher values in the office assessment.

Some limitations of our study deserve mention. First, it may be questioned if any hypotensive effect of statins could be observed after a follow-up period of eight weeks. In the meta-analysis of Strazzullo et al. the duration of the treatment of almost 30% of the included trials was two or less months (22). We chose this relative short follow-up period because it allowed an easier accomplishment by the participants and investigators to the general recommendation to maintain unchanged the anti-hypertensive medications. An experimental study with healthy humans with normal levels of total cholesterol showed an improvement in the endothelial function in the first 24 hours after the administration of 80 mg of atorvastatin independently of any change in the lipid profile (31). Second, the sample size of the present trial precluded a meaningful stratified analysis to assess the differences in the effects of statins on BP variation according to the baseline severity of BP.

In conclusion, administration of 40 mg of simvastatin during the morning period caused a significant reduction in daytime SBP and DBP and these variations may have clinical impact. We must consider that some of the benefits of statins in primary or secondary prevention of cardiovascular events demonstrated in large clinical trials may be related to its effect in reducing blood pressure.

Figure 1: Flow chart showing the patients allocated to both groups

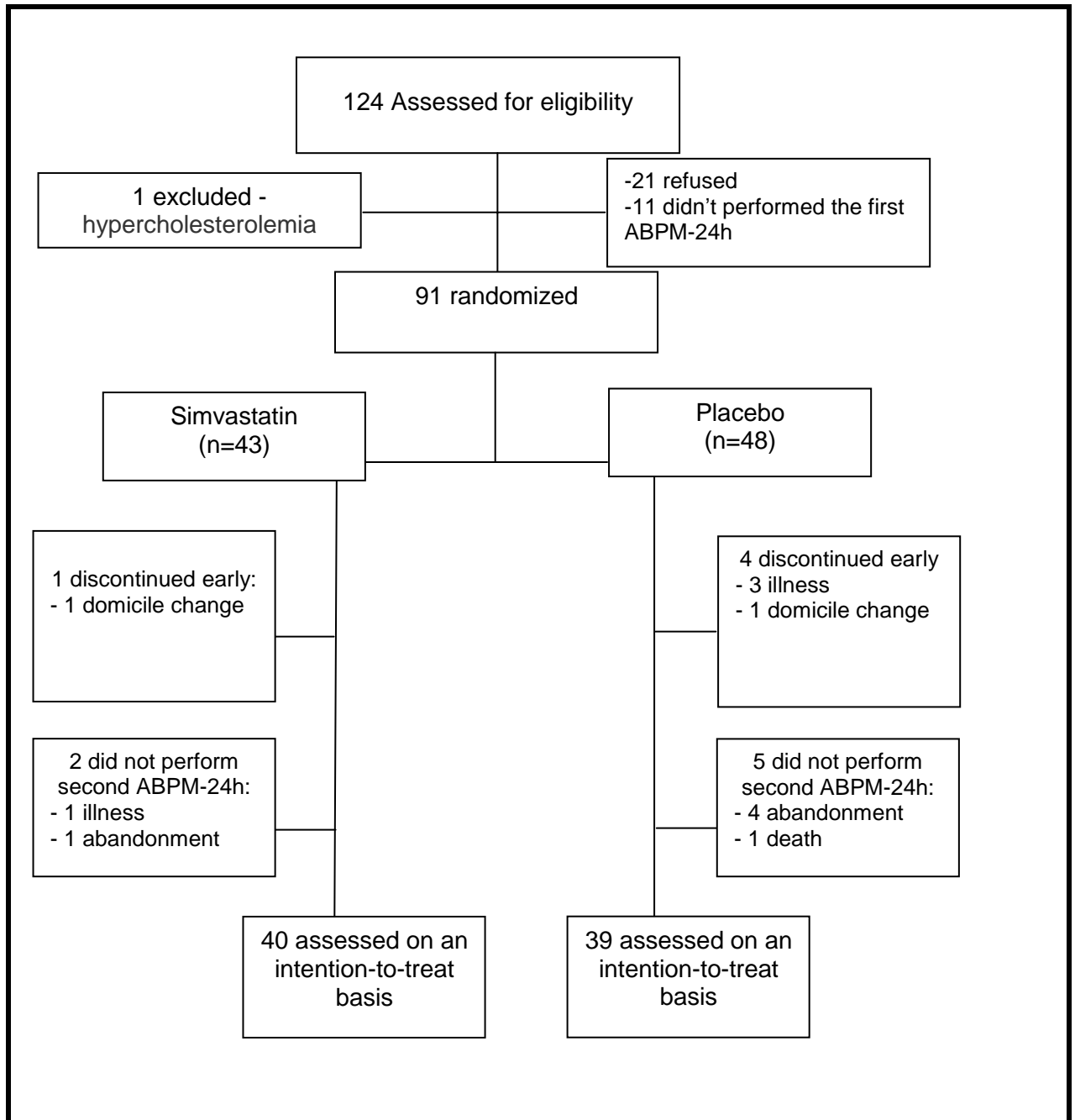


Table 1. Baseline characteristics of the study participants according to treatment group (mean \pm SD or %)

Variable	Simvastatin 40mg (N=40)	Placebo (N=39)	P
Sex male (%)	25	20.5	0.63
Age (years)	57.7 \pm 8.4	55.9 \pm 8.3	0.33
BMI (Kg/m ²)	29.7 \pm 5.5	29.9 \pm 9.3	0.90
White (%)	75.0	82.2	0.44
SBP-office (mmHg)	135.6 \pm 16.7	138.8 \pm 18.8	0.42
DBP-office (mmHg)	82.6 \pm 11.3	86.5 \pm 10.3	0.12
SBP -24 h (mmHg)	127.2 \pm 14.4	123.5 \pm 12.3	0.21
DBP -24 h (mmHg)	77.0 \pm 9.7	77.1 \pm 9.0	0.96
>2 Antihypertensives drugs (%)	80.0	82.1	0.81
Total cholesterol (mg/dL)	198.9 \pm 38.8	213.4 \pm 36.9	0.94
LDL cholesterol (mg/dL)	120.8 \pm 31.0	133.3 \pm 30.3	0.08
Creatinine (mg/dL)	0.88 \pm 0.19	0.80 \pm 0.14	0.08
Current smoker (%)	7.5	10.5	0.64

BMI indicates body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Table 2: Changes in plasma lipids

	Group	Baseline	Follow up	P*
Cholesterol, mg/dL	Simvastatin	198.9 ± 38.8	157.0 ± 31.9	< 0.01
	Placebo	213.4 ± 36.9	213.9 ± 33.5	
LDL-C, mg/dL	Simvastatin	120.8 ± 31.0	80.8 ± 26.7	< 0.01
	Placebo	133.3 ± 30.3	132.8 ± 23.6	
HDL-C, mg/dL	Simvastatin	50.7 ± 11.8	53.1 ± 12.0	0.04
	Placebo	52.6 ± 12.1	52.3 ± 13.6	
Triglycerides, mg/dL	Simvastatin	139.7 ± 65.3	122.6 ± 54.2	0.03
	Placebo	137.1 ± 61.8	143.5 ± 69.5	

* Interaction: time x group

Table 3: Changes in blood pressure by ABPM-24h on follow up

Pressure	Group	Baseline	Follow up	Difference between groups (CI 95%)			
				Unadjusted	P	Adjusted	P
SBP 24h	Simvastatin	127.3 ±14.5	125.0 ± 13.4	4.4 (0.2-8.2)	0.03	3.3 (-0.5-7.1)	0.09
	Placebo	123.5 ± 12.3	125.6 ± 12.0				
DBP 24h	Simvastatin	77.0 ± 9.7	75.6 ± 10.5	2.7 (0.3-5.2)	0.02	2.8 (0.4-5.1)	0.02
	Placebo	77.1 ± 9.7	78.4 ± 8.8				
Daytime SBP	Simvastatin	129.2 ± 14.3	127.1 ± 13.3	5.2 (0.5-9.9)	0.03	4.2 (0.1-8.4)	0.04
	Placebo	126.6 ± 12.6	129.7 ±11.7				
Daytime DBP	Simvastatin	79.4 ± 9.6	78.2 ± 10.2	2.9 (0.05-5.8)	0.04	3.1 (0.4-5.9)	0.02
	Placebo	80.4 ± 10.5	82.2 ± 9.4				
Night time SBP	Simvastatin	123.3 ± 16.5	120.8 ± 15.5	2.7 (1.8-7.4)	0.2	1.2 (3.2-5.7)	0.5
	Placebo	117.2 ± 14.3	117.5 ± 14.6				
Night time DBP	Simvastatin	72.3 ± 11.0	70.2 ± 11.4	2.4 (0.4-5.2)	0.09	2.1 (0.6-4.8)	0.13
	Placebo	70.5 ± 9.3	70.9 ± 9.4				

REFERENCES

1. Downs JR, Clearfield MDO, Weis SDO, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer AMS, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-21.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, 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.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-89.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
5. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
6. Corrêa Jr V, Gus M, Fuchs FD. Does the blood pressure-lowering effect of statins contribute to their beneficial cardiovascular effects? *Expert Rev. Cardiovasc Ther*. 2010;8(6):775-79.

7. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855-62.
8. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, et al. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1451-58.
9. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J*. 2003;24:225-48.
10. Koh KK, Quon MJ, Waclawiw MA. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? *Atherosclerosis*. 2008;196:1-8.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chem*. 1972;18:499-502
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(1 supl.1):1-51
14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.

15. 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.
16. Ikeda T, Sakurai J, Nakayama D, Takahashi Y, Matsuo K, Shibuya Y, et al. Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):502-6.
17. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A. Brisighella Heart Study Working Party Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J*. 2004;148:285-92.
18. Lopau K, Spindler K, Wanner C. Effects of pravastatin treatment on blood pressure regulation after renal transplantation. *Kidney Blood Press Res*. 2006;29:329-37.
19. 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.
20. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation*. 2004;110:3687-92.
21. Prandin MG, Cicero AFG, Dormi A, Veronesi M, Cosentino ER, Borghi C. Prospective evaluation of the effect of statins on blood pressure control in hypertensive patients in clinical practice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009, doi:10.1016/j.numecd.2009.05.010.

22. Strazzullo O, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2007;49:792-98.
23. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Richie JB, Criqui MH. Reduction in blood pressure with statins. Results from the UCSD statin study, a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(7):721-27.
24. Williams B, Lacy PS, Cruickshank K, Collier D, Hughes AD, Stanton A, Thom S, Thurston H, for the CAFE and ASCOT Investigators. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation*. 2009;119:53-61.
25. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Covelo M, Lopez JE. Atorvastatin reduces ambulatory blood pressure in hyperlipidemic patients with untreated grade 1 essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(suppl. 1):A2.
26. Terzoli L, Mircoli L, Raco R, Ferrari U. Lowering of elevated ambulatory blood pressure by HMG-CoA reductase Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46:310-15.
27. Kambay M, Yildirim A, Bozbas H, et al. Statin therapy helps to control blood pressure levels in hypertensive dyslipidemic patients. *Ren Fail*. 2005;27:297-303.
28. Mancia G, Parati G, Revera M, et al. Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ*. 2010; 340: c1197.
29. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analyses of 147 randomised trials in

the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.

30. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846-53.
31. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol*. 2001;88:1306-07.

6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

Avaliação do efeito hipotensor da sinvastatina em hipertensos: ensaio clínico randomizado placebo controlado com monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24h

Vicente Corrêa Júnior¹, Flávio Danni Fuchs², Leila Beltrami Moreira¹, Sandra Costa Fuchs¹, Moisés Gerhardt³, Cristian Rafael Sloczinski³, Rosana Gomes Monteggia³, Miguel Gus².

1. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil
2. Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil
3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

Address for Correspondence:

Miguel Gus, MD.

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90.035-903, Porto Alegre – RS, Brazil

Phone/FAX: +55 51-2101 8420

E-mail: mgus@terra.com.br

RESUMO

Introdução: Parte dos efeitos benéficos das estatinas sobre a prevenção de eventos cardiovasculares podem ser atribuídos a efeitos pleiotrópicos, entre eles, a redução da pressão arterial (PA).

Objetivo: Avaliar o efeito da administração de sinvastatina sobre a pressão arterial aferida por monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA-24h).

Métodos: Em um ensaio clínico duplo-cego em paralelo, 79 pacientes hipertensos sem indicação formal para o uso de estatinas foram randomizados para receber 40mg de sinvastatina (n=40) ou placebo (n=39) durante o período da manhã. Dados clínicos, laboratoriais e de MAPA-24h foram coletados no início e após oito semanas de seguimento. A amostra constituiu-se preponderantemente de mulheres brancas com sobrepeso e 80% usava dois ou mais anti-hipertensivos.

Resultados: Constatou-se uma redução da pressão arterial no grupo sinvastatina. Houve uma diferença significativa no delta de variação da pressão diastólica (PAD) de 24h após ajuste para pressões basais (2,8 mmHg; IC95%: 0,4-5,1, P=0,02). Os valores correspondentes para a pressão arterial sistólica (PAS) e PAD diurno foram: 4,2 mmHg; (IC95%: 0,1-8,4, P=0,04) e 3,1mmHg (IC95%: 0,4-5,9, P=0,02).

Conclusão: A administração de 40mg de sinvastatina durante o período da manhã resulta em redução significativa da PAS e PAD durante o dia cuja magnitude pode ter repercussão clínica. Considera-se que, parte dos benefícios das estatinas na prevenção primária ou secundária de eventos cardiovasculares, demonstrados em importantes ensaios clínicos, podem estar relacionados ao seu efeito na redução da pressão arterial.

Palavras-chaves: sinvastatina; pressão arterial; ensaio clínico; monitorização ambulatorial de pressão arterial.

Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT00704548

INTRODUÇÃO

O conjunto de estudos de intervenção evidenciou um efeito cardiovascular protetor das estatinas tanto em prevenção primária quanto secundária (1,2,3,4,5). Por outro lado, tanto medicamentos mais antigos (clofibrato), como os mais recentes (torcetrapib e ezetimiba), que apresentam efeito similar ou superior do que as estatinas sobre o perfil lipídico, não demonstraram igual eficácia na prevenção de eventos cardiovasculares (6).

Deste modo, diferentes efeitos relacionados à proteção cardiovascular das estatinas, além do esperado somente pela redução do colesterol LDL (LDL-C), tem sido descritos. Estes incluíram: a redução na atividade inflamatória vascular com melhora na disfunção do endotélio, aumento na biodisponibilidade de óxido nítrico com conseqüente vasodilatação, estabilização da placa aterosclerótica, ação antioxidante, imunomoduladora, de remodelamento ósseo e sobre o metabolismo da glicose (7,8,9,10).

A melhora sobre a disfunção endotelial, principalmente por mecanismos que levam à vasodilatação, levanta a hipótese de que as estatinas poderiam reduzir a pressão arterial. Ensaios clínicos significativos, que avaliaram os benefícios das estatinas, não descreveram especificamente seu efeito hipotensor (2,3). Além disso, significativa parcela dos indivíduos nestes ensaios não tinha hipertensão, tampouco os níveis pressóricos foram classificados como desfecho principal ou previamente planejado. Também não houve controle adequado sobre o efeito do tratamento anti-hipertensivo recebido ao longo do seguimento. Acrescenta-se a isso que estudos, desenhados especificamente para avaliar o efeito das estatinas sobre a pressão arterial, apresentam restrições metodológicas, tais como: a não utilização da PA

como desfecho pré-especificado, a falta da utilização da MAPA-24h como método de aferição da PA, o não controle dos fármacos anti-hipertensivos, a ausência de cegamento para as diferentes intervenções ou o tamanho reduzido da amostra analisada. Portanto, tornam-se necessárias maiores evidências que demonstrem o efeito pleiotrópico hipotensor das estatinas.

O objetivo do presente estudo é avaliar, em um ensaio clínico randomizado placebo controlado, o efeito de 40mg de sinvastatina sobre a pressão arterial avaliada por MAPA-24h em pacientes atendidos em ambulatório de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

MÉTODOS

Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego em paralelo foi conduzido no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS, Brasil). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição e todos pacientes assinaram termo de consentimento informado para participação. A lista da randomização foi gerada em um programa de computador estratificando-se para pressão sistólica (PAS) aferida no consultório (maior ou menor que 140 mmHg). Os frascos tinham aparência idêntica e foram distribuídos por investigador cegado.

Pacientes

Foram selecionados indivíduos com idade entre 18-70 anos com diagnóstico de HAS (controlada ou não), que consultassem no ambulatório de HAS do HCPA e não estivessem em uso de estatinas. Os critérios de exclusão considerados foram: diagnóstico de hipertensão secundária, hipertensão severa (PAS \geq 180 mmHg e/ou PAD \geq 110 mmHg), pacientes com dislipidemia e alto risco cardiovascular (avaliado pelo score de Framingham maior que 20%), contra-indicação para uso de estatinas, diabetes mellitus, história prévia de acidente vascular encefálico, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca e creatinina $>$ 1,5 mg/dL.

Procedimentos

Na avaliação inicial realizaram-se registros dos dados demográficos e antropométricos. A pressão de consultório, na avaliação inicial e final, foi aferida pelo método auscultatório, com esfigmomanômetro aneróide, utilizando-se manguito

adequado à circunferência braquial, seguindo-se as recomendações de comitês internacionais (11). Considerou-se a média de duas aferições em intervalo de 2-5 minutos.

Os pacientes selecionados foram submetidos ao exame de MAPA-24h e coleta de amostra de sangue em jejum para dosagem de colesterol total (CT), triglicérides (TG), HDL - colesterol (HDL-C), glicemia de jejum, TGO e TGP no início e fim do seguimento. O LDL-C foi calculado pela fórmula de Friedewald (12). Utilizamos o monitor de MAPA tipo Spacelabs 90207, programado para aferições a cada 15 minutos entre 7h e 23h (período considerado como dia) e a cada 20 minutos das 23h às 6h (período considerado como noite).

Os pacientes foram randomizados para receber Sinvastatina 40mg ou placebo por um período de oito semanas, sendo orientados a realização de medidas não farmacológicas, de acordo com recomendações de diretrizes (13). A adesão ao tratamento foi feita através da contagem de pílulas. Foram classificados como aderentes aqueles que tomaram mais de 80% da medicação fornecida. A tolerância ao tratamento foi avaliada por questionamento para efeitos adversos em contato telefônico na sexta semana do seguimento. Recomendou-se a ingestão da medicação durante o período da manhã e a não alteração das medicações anti-hipertensivas.

Ao fim de oito semanas, os pacientes foram novamente submetidos a avaliação clínica, dosagem sérica do perfil lipídico e a realização de MAPA-24h.

Desfechos

O desfecho primário foi a diferença na média da PA de 24 horas aferida pela MAPA-24h, entre os dois grupos, após a intervenção. A diferença nas médias da PA

durante a vigília e sono na MAPA, bem como da PA de consultório e diferenças laboratoriais foram consideradas desfechos secundários.

Cálculo de amostra e análise estatística

Considerando-se a possibilidade de um efeito sobre a PAS-24h de 5 mmHg e desvio padrão de 8 mmHg, um poder de 80%, e nível de significância de 0,05; calculamos uma amostra de 42 pacientes para cada grupo. Calculando-se as perdas aproximadas em 10%, estimou-se uma amostra total de 92 pacientes.

A comparação basal entre os grupos foi feita através do teste t de Student para variáveis contínuas e χ^2 para as variáveis categóricas. Em cada grupo, a variação na PA pela MAPA -24 h, vigília e sono, e exames laboratoriais foi calculada subtraindo-se os valores basais dos valores medidos após o período da intervenção. A diferença entre os grupos foi calculada por subtração da variação observada entre eles (deltas). As diferenças na variação da PA e nos exames laboratoriais foram verificadas pela análise de variância para medidas repetidas (MANOVA). Para diferenças na variação pressórica, realizou-se ajuste a partir dos valores pressóricos basais (análise de co-variância). Todos os testes foram bicaudais, com nível de significância de 5%. Os dados foram avaliados no programa SPSS versão 13.0.

RESULTADOS

Entre o período de agosto de 2008 e agosto de 2011, 124 indivíduos preencheram os critérios de inclusão e foram convidados a participar do estudo. Destes, 91 foram randomizados, sendo que foram efetivamente analisados 40 pacientes no grupo sinvastatina e 39 no grupo placebo (Figura 1).

A tabela 1 demonstra que os grupos foram similares em relação às características demográficas, severidade da hipertensão aferida pela PA de consultório, percentagem de paciente em uso de associação de anti-hipertensivos e perfil lipídico. A amostra se constituiu preponderantemente de mulheres brancas com sobrepeso e uso de dois ou mais anti-hipertensivos.

Na tabela 2 observa-se a variação no perfil lipídico durante o seguimento. Houve redução estatisticamente significativa na concentração sérica de colesterol total, LDL-C e triglicérides, com discreta elevação de HDL-C no grupo que recebeu sinvastatina.

A tabela 3 demonstra que o tratamento com sinvastatina 40mg/dia por oito semanas, resultou na redução significativa na PAS e PAD de 24h. Entretanto, quando foram ajustados para os respectivos valores basais sistólicos e diastólicos de 24 horas, somente a PAD manteve a significância. Com relação às pressões aferidas durante o dia, houve redução significativa tanto na PAS quanto PAD, mesmo após o ajuste. Não houve diferença significativa entre os dois grupos na variação pressórica durante o período da noite. Considerando-se a variação da pressão arterial aferida em consultório identificou-se um aumento não significativo na PAS e PAD no grupo que recebeu sinvastatina (6,9 mmHg; IC 95%: -2,9-16,8 mmHg, P=0,16 e 3,6 mmHg; IC95%: -2,6-9,9 mmHg, P=0,24, para a PAS e PAD,

respectivamente). Houve um incremento significativo de 0,38 Kg/m² no IMC no grupo intervenção (P=0,005).

A adesão ao tratamento foi superior à 90% em ambos os grupos. Não houve diferença significativa na incidência de efeitos adversos (náuseas, vômitos e dor abdominal) entre os dois grupos: 5,0% e 5,1% nos grupos sinvastatina e placebo, respectivamente.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente ensaio clínico demonstram que, a administração de 40mg de sinvastatina durante o período da manhã, por um período de oito semanas, resultou em redução significativa da PAD-24h e da PAS e PAD durante o período do dia. O desenho e a utilização da MAPA-24h (considerada método padrão ouro para aferição da pressão arterial) fortalecem os achados. O aumento não significativo na PAS e PAD de consultório deve ser interpretado como mais uma evidência do viés de aferição da pressão aferida em consultório e reforça que estudos em amostras restritas ou não devem, preferencialmente, avaliar o efeito pressórico de diferentes intervenções através da MAPA-24h. Na maioria dos ensaios clínicos com estatinas, a pressão arterial foi aferida apenas como parte da avaliação dos pacientes incluídos e o efeito sobre a pressão arterial geralmente não foi descrito. Além disso, com exceção do estudo ALLHAT (14), muitos dos participantes não eram hipertensos e a utilização de anti-hipertensivos ficava a critério do médico assistente.

O efeito pleiotrópico hipotensor das estatinas tem sido avaliado por outros estudos considerando-se diferentes metodologias e contextos: aferição da PA apenas de consultório (15,16,17,18,19,20), desenho não controlado (21) ou coorte retrospectiva (18).

Meta-análise de 22 ensaios clínicos na qual foi avaliado o efeito hipotensor das estatinas, totalizando 828 indivíduos, identificou uma redução significativa de 4mmHg na PAS de consultório nos indivíduos com PAS superior a 130mmHg. Os autores reconhecem que, apesar de serem incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, houve heterogenicidade entre os estudos, pois poucos foram

desenhados para testar a hipótese específica do efeito hipotensor das estatinas (22). Análise pos-hoc de ensaio clínico que comparou sinvastatina 20mg/dia, pravastatina 40mg/dia com placebo, sobre desfechos comportamentais, demonstrou que as estatinas associaram-se a uma redução significativa de 2 mmHg e 2,4 mmHg na PAS e PAD (23). Por outro lado, um sub-estudo do ensaio clínico ASCOT (CAFE-LLA) não demonstrou efeito da atorvastatina 10mg/dia, em hipertensos com colesterol total acima de 250 mg/dl, sobre a pressão arterial periférica ou central após 3,5 anos de seguimento (24). O efeito das estatinas sobre a pressão arterial, aferida por MAPA-24h, foi avaliado em alguns estudos com amostras pequenas ou de desenho aberto (25,26,27). Mais recentemente, análise secundária do ensaio clínico “Phyllis” não demonstrou efeito anti-hipertensivo avaliado por MAPA-24h de 40mg pravastatina comparada a placebo em 500 pacientes hipertensos. Apesar da significativa amostra e de um acompanhamento de 2,6 anos, a análise pos-hoc e a possibilidade de utilização de anti-hipertensivos de forma aberta podem ser consideradas limitações desse estudo (28).

Os resultados do presente estudo evidenciaram que a magnitude do efeito de 40mg de sinvastatina, em ensaio clínico cujo desfecho principal era a variação da PA, foi de 4 mmHg na PAS e 3 mmHg na PAD do dia. Tal efeito certamente tem repercussões clínicas. Uma metanálise, que incluiu 147 ensaios clínicos, demonstrou que a diminuição da PA, aferida em consultório, de 10 mmHg na PAS ou 5 mmHg na PAD, a partir do uso de anti-hipertensivos, resulta em redução de 25% e 36% de eventos coronarianos e acidente vascular encefálico, respectivamente (29). É difícil transpor exatamente valores aferidos pela MAPA-24h para valores pressóricos de consultório. No entanto, considerando-se as características de aferição múltipla da MAPA-24h e seus pontos de corte para

normalidade mais baixos, quando comparados com medidas de consultório (30), pode-se apontar que 4 mmHg e 3 mmHg de variação na PAS e PAD respectivamente, aferidas por monitorização ambulatorial poderiam corresponder a valores nominalmente mais elevados na pressão de consultório.

Algumas limitações do estudo merecem menção. Primeiro, questiona-se se um efeito hipotensor das estatinas poderia ser observado após o período de oito semanas. Na meta-análise de Strazzulo et al, a duração do tratamento em quase 30% dos estudos incluídos foi de dois meses ou menos (22). Escolhemos um curto período de seguimento que permitiu um fácil acompanhamento dos participantes na questão de manter inalterado o uso dos anti-hipertensivos. Um estudo experimental, em indivíduos sadios com valores normais de colesterol total, evidenciou melhora na função endotelial nas primeiras 24h após a administração de 80mg de atorvastatina, independente de alterações no perfil lipídico (31). Segundo, o tamanho amostral do presente estudo impede a análise estratificada para avaliar a diferença no efeito das estatinas na variação da PA de acordo com a severidade desta.

Em conclusão, a administração de 40mg de sinvastatina, durante o período da manhã, resulta em redução significativa da PAS e PAD durante o dia, cuja magnitude pode ter repercussão clínica. Considera-se que parte dos benefícios das estatinas na prevenção primária ou secundária de eventos cardiovasculares demonstrados em ensaios clínicos mais importantes poderiam estar relacionados ao seu efeito na redução da pressão arterial.

Figura 1: Fluxograma com a descrição do número de pacientes elegíveis, randomizados e analisados

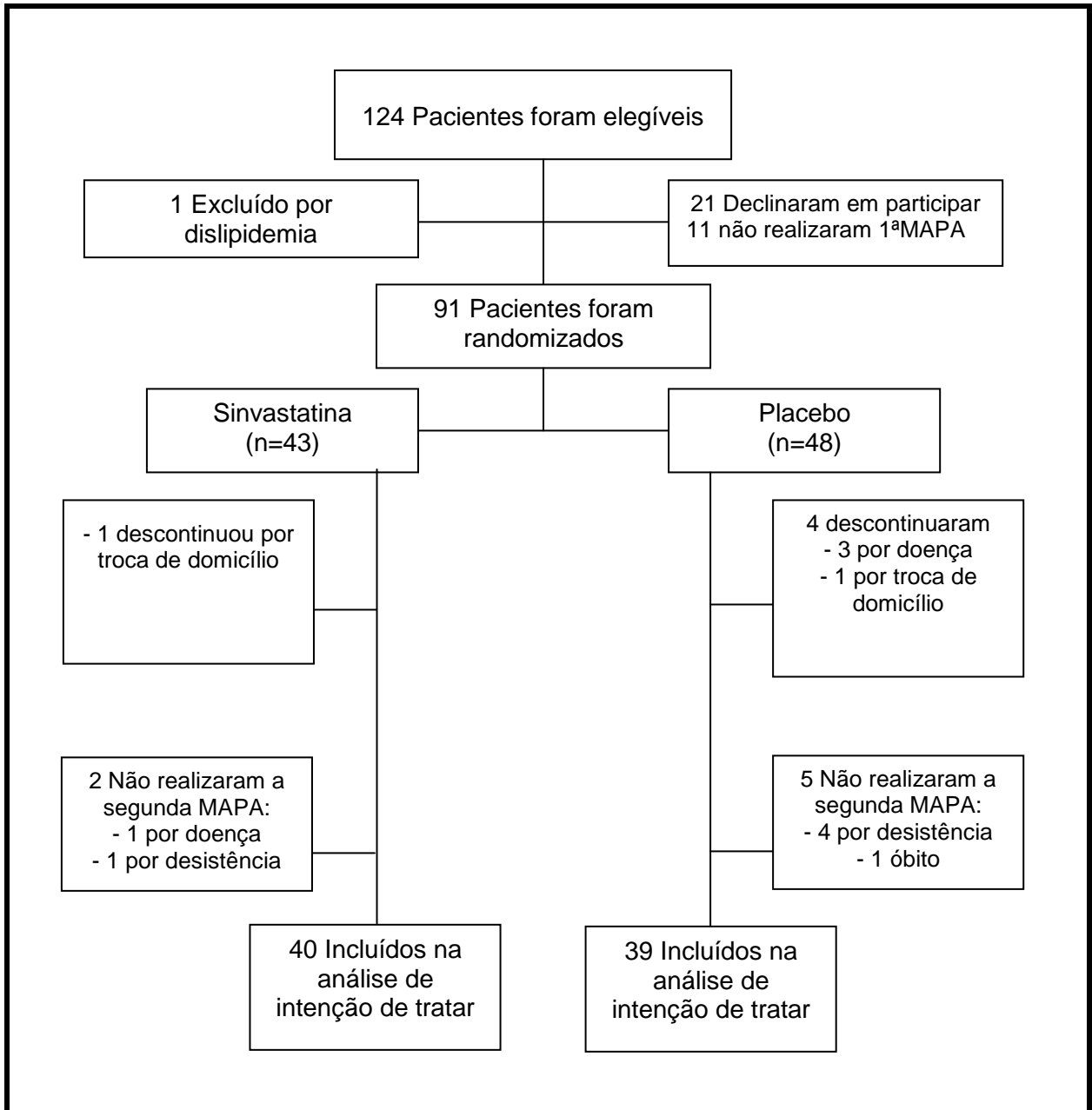


Tabela 1. Características basais da amostra (médias \pm DP ou %)

Variável	Sinvastatina 40mg (N=40)	Placebo (N=39)	P
Sexo masc, (%)	25	20,5	0,63
Idade (anos)	57,7 \pm 8,4	55,9 \pm 8,3	0,33
IMC (Kg/m ²)	29,7 \pm 5,5	29,9 \pm 9,3	0,90
Cor branca (%)	75,0	82,2	0,44
PAS consultório (mmHg)	135,6 \pm 16,7	138,8 \pm 18,8	0,42
PAD consultório (mmHg)	82,6 \pm 11,3	86,5 \pm 10,3	0,12
PAS -24 h	127,2 \pm 14,4	123,5 \pm 12,3	0,21
PAD - 24 h	77,0 \pm 9,7	77,1 \pm 9,0	0,96
Mais de 2 anti-hipertensivos (%)	80,0	82,1	0,81
Colesterol total (mg/dL)	198,9 \pm 38,8	213,4 \pm 36,9	0,94
LDL-Colesterol (mg/dL)	120,8 \pm 31,0	133,3 \pm 30,3	0,08
Creatinina (mg/dL)	0,88 \pm 0,19	0,80 \pm 0,14	0,08
Tabagismo (%)	7,5	10,5	0,64

Tabela 2: Variação do perfil lipídico no seguimento

	Grupo	Basal	Seguimento	P*
Colesterol Total, mg/dL	Sinvastatina	198,9 ± 38,8	157,0 ± 31,9	< 0,01
	Placebo	213, 4 ± 36,9	213,9 ± 33,5	
LDL-C, mg/dL	Sinvastatina	120,8 ± 31,0	80,8 ± 26,7	< 0,01
	Placebo	133,3 ± 30,3	132,8 ± 23,6	
HDL-C, mg/dL	Sinvastatina	50,7 ± 11,8	53,1 ± 12,0	0,04
	Placebo	52,6 ± 12,1	52,3 ± 13,6	
Triglicerídeos, mg/dL	Sinvastatina	139,7 ± 65,3	122,6 ± 54,2	0,03
	Placebo	137,1 ± 61,8	143,5 ± 69,5	

P* Interação tempo x grupo

Tabela 3: Variação da pressão aferida pela MAPA-24h no seguimento

Pressão	Grupo	Basal	Seguimento	Diferença entre os grupos (IC 95%)			
				Bruto	P	Ajustado	P
PAS 24h	Sinvastatina	127,3 ±14,5	125,0 ± 13,4	4,4 (0,2-8,2)	0,03	3,3 (-0,5-7,1)	0,09
	Placebo	123,5 ± 12,3	125,6 ± 12,0				
PAD 24h	Sinvastatina	77,0 ± 9,7	75,6 ± 10,5	2,7 (0,3-5,2)	0,02	2,8 (0,4-5,1)	0,02
	Placebo	77,1 ± 9,7	78,4 ± 8,8				
PAS dia	Sinvastatina	129,2 ± 14,3	127,1 ± 13,3	5,2 (0,5-9,9)	0,03	4,2 (0,1-8,4)	0,04
	Placebo	126,6 ± 12,6	129,7 ±11,7				
PAD dia	Sinvastatina	79,4 ± 9,6	78,2 ± 10,2	2,9 (0,05-5,8)	0,04	3,1 (0,4-5,9)	0,02
	Placebo	80,4 ± 10,5	82,2 ± 9,4				
PAS noite	Sinvastatina	123,3 ± 16,5	120,8 ± 15,5	2,7 (1,8-7,4)	0,2	1,2 (3,2-5,7)	0,5
	Placebo	117,2 ± 14,3	117,5 ± 14,6				
PAD noite	Sinvastatina	72,3 ± 11,0	70,2 ± 11,4	2,4 (0,4-5,2)	0,09	2,1 (0,6-4,8)	0,13
	Placebo	70,5 ± 9,3	70,9 ± 9,4				

REFERÊNCIAS

1. Downs JR, Clearfield MDO, Weis SDO, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer AMS, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-21.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, 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.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-89.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
5. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
6. Corrêa Jr V, Gus M, Fuchs FD. Does the blood pressure-lowering effect of statins contribute to their beneficial cardiovascular effects? *Expert Rev. Cardiovasc Ther*. 2010;8(6):775-79.

7. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855-62.
8. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, et al. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1451-58.
9. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J*. 2003;24:225-48.
10. Koh KK, Quon MJ, Waclawiw MA. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? *Atherosclerosis*. 2008;196:1-8.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chem*. 1972;18:499-502
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(1 supl.1):1-51
14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.

15. 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.
16. Ikeda T, Sakurai J, Nakayama D, Takahashi Y, Matsuo K, Shibuya Y, et al. Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):502-6.
17. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A. Brisighella Heart Study Working Party Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J*. 2004;148:285-92.
18. Lopau K, Spindler K, Wanner C. Effects of pravastatin treatment on blood pressure regulation after renal transplantation. *Kidney Blood Press Res*. 2006;29:329-37.
19. 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.
20. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation*. 2004;110:3687-92.
21. Prandin MG, Cicero AFG, Dormi A, Veronesi M, Cosentino ER, Borghi C. Prospective evaluation of the effect of statins on blood pressure control in hypertensive patients in clinical practice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009, doi:10.1016/j.numecd.2009.05.010.

22. Strazzullo O, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2007;49:792-98.
23. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Richie JB, Criqui MH. Reduction in blood pressure with statins. Results from the UCSD statin study, a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(7):721-27.
24. Williams B, Lacy PS, Cruickshank K, Collier D, Hughes AD, Stanton A, Thom S, Thurston H, for the CAFE and ASCOT Investigators. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation*. 2009;119:53-61.
25. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Covelo M, Lopez JE. Atorvastatin reduces ambulatory blood pressure in hyperlipidemic patients with untreated grade 1 essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(suppl. 1):A2.
26. Terzoli L, Mircoli L, Raco R, Ferrari U. Lowering of elevated ambulatory blood pressure by HMG-CoA reductase Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46:310-15.
27. Kambay M, Yildirim A, Bozbas H, et al. Statin therapy helps to control blood pressure levels in hypertensive dyslipidemic patients. *Ren Fail*. 2005;27:297-303.
28. Mancia G, Parati G, Revera M, et al. Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ*. 2010; 340: c1197.
29. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analyses of 147 randomised trials in

the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.

30. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846-53.
31. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol*. 2001;88:1306-07.

ANEXOS

ANEXO 1



UNIDADE DE HIPERTENSÃO/SERVIÇO DE CARDIOLOGIA

Avaliação de efeito sobre a pressão arterial de 40mg de Sinvastatina em pacientes com o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica: ensaio clínico randomizado placebo controlado

Pesquisadores responsáveis: Dr. Miguel Gus e Dr. Flávio Danni Fuchs

Telefone: 2101-8491 ou 2101-8420

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos estudando um efeito sobre a pressão arterial de um remédio que usamos normalmente para baixar o colesterol. O remédio não é novo e chama-se Sinvastatina. A partir dos resultados desse estudo poderemos conhecer se existem outros efeitos desse fármaco, além de baixar o colesterol. Com isto, poderemos melhorar a indicação de seu uso para pacientes hipertensos como o Sr (a). Por sorteio, o Sr (a) receberá uma pílula, de aparência igual ao remédio, porém sem a ação deste, que a chamamos de placebo, ou a própria medicação, conhecida como sinvastatina na dose de 40mg por dia. Nem o Sr (a) nem os médicos saberão qual o tipo de pílula que estará sendo usada. Os principais problemas causados pelo uso da medicação já são amplamente conhecidos, não são freqüentes e incluem dores musculares e leves alterações no funcionamento do fígado. Todos cessam logo após a sua interrupção, se houverem. O Sr (a) será acompanhado por

um período de dois meses, com coleta de exames no início e no final do estudo, os quais serão exames para a avaliação do colesterol, do funcionamento do fígado e glicemia de jejum (dosagem de açúcar no sangue). Os exames serão feitos através de coleta de uma amostra de sangue. Além disso, será realizada uma Monitorização de Pressão Arterial com um aparelho de pressão que ficará colocado em seu braço durante 24 horas. Este exame não causa nenhum problema para a sua saúde e, ainda, permite que tenhamos várias medidas de sua pressão, incluindo a noite. Todos os outros procedimentos serão aqueles de rotina do HCPA, que incluem a consulta médica, medição da pressão no consultório, bem como o exame clínico geral.

Todas as informações obtidas através desse estudo podem ser publicadas com finalidades científicas, mantendo-se o anonimato dos participantes.

Caso você tenha alguma dúvida quanto aos seus direitos ou à pesquisa, contatar com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do telefone 2101-8304.

Foi-me assegurado o direito de solicitar o afastamento do estudo a qualquer momento, bastando, para isto, comunicar a decisão sem que isto venha a prejudicar meu atendimento dentro deste hospital.

Eu....., abaixo
assinado, residente à,
documento de identidade....., concordo em
participar da investigação proposta.

Pesquisador responsável: Dr. Miguel Gus:

Ass:

Tel. 51 2101-8491 ou 2101-8420

Porto Alegre,,20....

ANEXO 2

**Avaliação do Efeito Hipotensor da Sinvastatina em Hipertensos:
Ensaio Clínico Randomizado Placebo Controlado**

Identificação

Ficha nº|_|_|_|
 Frasco: _____ |_|_|_|
 Nome: _____
 Data de Nascimento: DN|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 Idade: _____ anos ID|_|_|_|
 Telefone: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| TEL|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 Sexo: masculino-1 feminino-2 |_|_| SEXO|_|_|
 Raça: branco-1 não branco-2 |_|_| RAÇA|_|_|
 Prontuário : nº|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

História

Fuma: sim -1 não -2 |_|_| FUMO|_|_|

Diuréticos: DIUR|_|_|
 1. |_|_| HCTZ 2. |_|_| FUROS 3. |_|_| CLORT 4. |_|_|
 ESP DOSE|_|_|_|_|_|
 Dose: _____

Betabloqueadores: |_|_| BETABLOQ|_|_|
 1. |_|_| PP 2. |_|_| METOP 3. |_|_| ATEN |_|_|
 Dose: _____ DOSE|_|_|_|_|_|

Inibidores da ECA: |_|_| IECA|_|_|
 1. |_|_| CAPT 2. |_|_| ENAL 3. |_|_| LOSAR |_|_|
 Dose: _____ DOSE|_|_|_|_|_|

Bloqueadores dos canais de calcio: |_|_| BLOQ CA|_|_|
 1. |_|_| AMLO 2. |_|_| NIFED 3. |_|_| VERAP |_|_|
 Dose: _____ DOSE|_|_|_|_|_|

Outros antihipertensivos: |_|

OUTROS|_|

1. |_| CLONID 2. |_| HIDRAL 3. |_| OUTROS

|_|

Dose: _____

|_|_|_|

Outras Medicações: |_|

OUTRAS MED|_|

1.

|_|

Dose: _____

|_|_|_|

Exame clínico antes na randomização:

PAS : _____ PAD: _____

PAS|_|_|_| PAD|_|_|_|

Peso: _____ Altura _____

PESO|_|_|_| ALT|_|_|_|

Cintura: _____

CINT|_|_|_|

Dados de seguimento:

Número de pílulas: _____

|_|_|

PAS : _____ PAD: _____

PAS|_|_|_| PAD|_|_|_|

Peso: _____ Altura _____

PESO|_|_|_| ALT|_|_|_|

Cintura: _____

CINT|_|_|_|

MAPA 1

Data: ___/___/___

	Data:	Data:
TGO		
TGP		
Colesterol total		
HDL		
Triglicerídeos		
Glicemia de jejum		
Creatinina		

MAPA 2

Data: ___/___/___

Obs.

Data: ___/___/___

Ass: