

Inflamação, aterosclerose e estatinas: implicações na modulação simpatovagal e no remodelamento vascular

Rogério Castellan¹ , Manuella da Silva Teixeira² , Fernanda M. Consolim-Colombo^{1,2,#} 

¹Universidade Nove de Julho, Programa de Pós-Graduação da UNINOVE, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, Instituto do Coração, Unidade de Hipertensão, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo. Este artigo revisa o papel das estatinas na modulação da inflamação, da aterosclerose e da função autonômica, com ênfase no remodelamento vascular e no equilíbrio simpatovagal. A partir de estudos pré-clínicos, clínicos e meta-análises, são destacados os efeitos pleiotrópicos das estatinas além da redução do colesterol. As evidências apontam ações anti-inflamatórias, inibição da progressão da aterosclerose por meio da melhora da função endotelial e redução da proliferação de células musculares lisas, além da modulação autonômica, com menor atividade simpática e maior atividade parassimpática. Esses efeitos podem explicar os benefícios cardiovasculares das estatinas e sugerem novas aplicações terapêuticas em distúrbios vasculares e autonômicos. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos moleculares envolvidos e o impacto clínico de longo prazo.

Palavras-chave: estatinas, inflamação, aterosclerose, função autonômica, sistema nervoso autônomo.

Recebido: 25 de Maio de 2025; Aceito: 4 de Junho de 2025.

Inflammation, atherosclerosis and statins: implications for sympathovagal modulation and vascular remodeling

Abstract. This article reviews the role of statins in the modulation of inflammation, atherosclerosis and autonomic function, emphasizing vascular remodeling and sympathovagal balance. Based on preclinical and clinical studies and meta-analyses, the pleiotropic effects of statins beyond cholesterol reduction are highlighted. Evidence points to anti-inflammatory actions, inhibition of atherosclerosis progression through improved endothelial function and reduction of smooth muscle cell proliferation, in addition to autonomic modulation, with reduced sympathetic activity and increased parasympathetic activity. These effects may explain the cardiovascular benefits of statins and suggest new therapeutic applications in vascular and autonomic disorders. However, further studies are needed to clarify the molecular mechanisms involved and the long-term clinical impact.

Keywords: statins, inflammation, atherosclerosis, autonomic function, autonomic nervous system.

1. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo¹. No cerne dessas patologias encontra-se a aterosclerose, uma doença inflamatória crônica das artérias caracterizada pela formação progressiva de placas ateroscleróticas^{2,3}. Essas placas são responsáveis por uma proporção significativa das manifestações clínicas das DCV, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral⁴.

A elucidação dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na patogênese da aterosclerose tem sido fundamental para o desenvolvimento de estratégias tera-

pêuticas mais eficazes. Uma compreensão mais profunda desses processos, aliada ao aprimoramento das abordagens de tratamento e prevenção, oferece um potencial substancial para reduzir o impacto global das DCV, melhorando tanto a qualidade de vida dos pacientes quanto os desfechos clínicos. Essa área de pesquisa continua crucial para enfrentar um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI.

2. Remodelamento vascular e inflamação

A estrutura e função vascular ideais são essenciais para manter as funções fisiológicas do sistema cardiovascu-

[#]Autor de correspondência. E-mail: fernanda.consolim@incor.usp.br.

lar. Sob o impacto de múltiplos fatores de risco, como a hipertensão arterial, podem ocorrer adaptações inicialmente compensatórias para sustentar a função do vaso sanguíneo. Com o decorrer do tempo, essas adaptações podem levar a alterações funcionais e estruturais negativas do vaso, caracterizando uma má adaptação^{5,6}. O remodelamento vascular e a aterosclerose, embora distintos, podem ocorrer simultaneamente e influenciar-se mutuamente no contexto da doença cardiovascular.

O remodelamento vascular refere-se às mudanças estruturais na parede dos vasos sanguíneos, podendo ser adaptativo ou mal adaptativo, e envolve alterações no tamanho, na forma e na composição celular do vaso^{7,8}. Esse processo inclui mudanças na matriz extracelular, alteração fenotípica das células musculares lisas e na função das células endoteliais⁹. No remodelamento vascular, há uma interação dinâmica entre proliferação celular, apoptose, migração, inflamação e reorganização da matriz extracelular. No nível celular, ocorrem mudanças no endotélio, nos fibroblastos, nas células musculares lisas e nos pericitos. Adicionalmente, células imunes como macrófagos e linfócitos podem infiltrar os vasos, iniciando a sinalização inflamatória. As vias moleculares subjacentes incluem fatores de crescimento, citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e vias de sinalização relacionadas à biologia do óxido nítrico e superóxido. MicroRNAs e RNAs longos não codificantes atuam como reguladores epigenéticos cruciais da expressão gênica no remodelamento vascular. O remodelamento pode ser compensatório, mantendo o tamanho do lúmen apesar da formação de placas, ou patológico, levando ao estreitamento do vaso ou à formação de aneurismas¹⁰.

A aterosclerose, por sua vez, é um processo patológico caracterizado pelo acúmulo de lipídios, células inflamatórias e tecido fibroso na parede arterial, formando placas de ateroma^{2,3}. Diferentemente do remodelamento vascular, a aterosclerose é impulsionada principalmente pela inflamação crônica e pela deposição de lipídios, afetando predominantemente artérias de grande e médio calibre e contribuindo significativamente para doenças cardiovasculares como a doença arterial coronariana e o acidente vascular cerebral.

Embora distintos, o remodelamento vascular e a aterosclerose frequentemente interagem. O crescimento da placa aterosclerótica pode desencadear um remodelamento compensatório para preservar o tamanho do lúmen, mas a falha desse processo pode resultar em estreitamento luminal e isquemia¹⁰. Além disso, a inflamação e o estresse oxidativo associados à aterosclerose podem exacerbar o remodelamento patológico, intensificando as alterações na parede do vaso^{7,8}.

2.1. Inflamação e aterosclerose

A aterosclerose é um processo de lesão crônica vascular que se manifesta tanto localmente, através das placas de ateroma, quanto sistemicamente, como um processo inflamatório subclínico, evidenciado pelo aumento de mediadores inflamatórios circulantes. A formação da placa aterosclerótica envolve uma série de etapas sequenciais,

incluindo o acúmulo de LDL no espaço íntimo, sua oxidação, expressão de moléculas de adesão celular vascular (VCAM-1), recrutamento e transformação de monócitos em macrófagos, formação de células espumosas e desenvolvimento de uma capa fibrosa^{2,3}. Três tipos celulares principais - células endoteliais, monócitos/macrófagos e células musculares lisas vasculares - desempenham papéis patogênicos essenciais durante diferentes estágios do processo aterosclerótico. As interações entre estes tipos celulares e a matriz extracelular são reguladores fundamentais na evolução da aterosclerose.

Em condições normais, as células endoteliais mantêm um equilíbrio entre a produção de substâncias vasoativas e vasoconstritoras. A exposição a fluxo oscilatório/turbilhonado, especialmente quando combinada com alterações metabólicas, pode levar à disfunção endotelial, um passo crucial na aterogênese¹¹. Alterações hemodinâmicas, como o aumento da pressão arterial, podem acelerar esse processo¹².

A ativação de integrinas, particularmente a $\alpha 5 \beta 1$, em resposta à agressão endotelial, desencadeia vias de sinalização cruciais para a propagação do processo aterosclerótico. As células musculares lisas vasculares contribuem por meio de sua proliferação e modificação fenotípica. A presença de monócitos/macrófagos e linfócitos T no ateroma caracteriza o aspecto inflamatório da aterosclerose. As citocinas secretadas por essas células modulam a função endotelial, a proliferação de células musculares lisas, a degradação do colágeno e a trombose. A adesão e penetração de monócitos no espaço subendotelial representam passos críticos na progressão da aterosclerose. Esse processo inflamatório complexo culmina na formação e progressão da placa aterosclerótica, representando um importante mecanismo na patogênese das doenças cardiovasculares^{1,2}.

2.2. Estatinas e doença aterosclerótica

A dislipidemia, especialmente caracterizada por níveis elevados de LDL-colesterol, é um dos fatores de risco mais significativos no desenvolvimento da aterosclerose. Estudos extensivos demonstram uma relação direta entre colesterol total elevado, LDL-C e o risco de doenças cardiovasculares (DCV)⁴. Adicionalmente, baixos níveis de HDL e altos valores de triglicerídeos também contribuem para o aumento do risco cardiovascular⁴.

As diretrizes mais recentes para pacientes com doença arterial coronariana (DAC) recomendam metas rigorosas de redução do LDL, geralmente alcançadas pela administração de estatinas, isoladas ou em combinação com outras classes de medicamentos.

As estatinas, inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), reduzem significativamente o colesterol hepático, oferecendo substanciais efeitos cardioprotetores^{13,14}.

O impacto dessas drogas na redução da morbimortalidade das doenças cardiovasculares é incontestável. Além de seus efeitos na redução do colesterol, as estatinas exibem “efeitos pleiotrópicos”, que são independentes da diminuição dos níveis lipídicos¹⁵.

As propriedades anti-inflamatórias das estatinas têm sido amplamente demonstradas em diversos contextos clínicos, principalmente através da redução de marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa (PCR) e a PCR de alta sensibilidade (PCR-as)¹⁶.

Uma meta-análise de ensaios randomizados em pacientes com doença renal crônica (DRC) mostrou que a terapia com estatinas foi associada a uma redução significativa nos níveis de PCR, sugerindo um efeito anti-inflamatório que pode contribuir para melhores resultados clínicos nessa população¹⁶. Da mesma forma, outra meta-análise focada em pacientes com doenças cardiovasculares (DCVs) descobriu que as estatinas reduziram efetivamente os níveis séricos de PCR e PCR-as, com o tratamento com estatinas de alta intensidade mostrando um efeito mais pronunciado¹⁷.

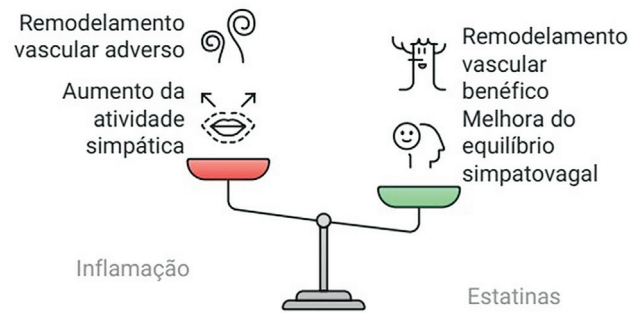
Os mecanismos moleculares por trás desses efeitos envolvem a modulação de várias vias, incluindo a melhora da função endotelial, alteração da atividade das células imunes e redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão^{18,19}. Por exemplo, foi demonstrado que as estatinas reduzem a expressão de mediadores regulados por NFκB na parede vascular e alteram a polarização de macrófagos para um fenótipo anti-inflamatório em pacientes com aneurismas da aorta abdominal²⁰.

Além disso, as estatinas têm sido investigadas por seus potenciais benefícios em doenças autoimunes e inflamatórias, onde podem modular respostas imunes através de vias como a sinalização CD40:CD40L^{21,22}. Esses efeitos pleiotrópicos destacam o potencial terapêutico mais amplo das estatinas no manejo de condições relacionadas à inflamação, expandindo seu papel além do tratamento da dislipidemia e prevenção cardiovascular primária.

Os mecanismos pelos quais as estatinas interferem na evolução das placas ateroscleróticas ainda não foram totalmente elucidados, mas vários efeitos importantes foram identificados. As estatinas inibem moléculas de adesão como ICAM-1, reduzindo assim o recrutamento de células inflamatórias²³. Além disso, atenuam a expressão de P-selectina e a adesão de leucócitos, um efeito mediado pelo aumento da produção de óxido nítrico endotelial (eNOS)²⁴. Um mecanismo crucial envolve a inibição da expressão de MHC-II em células endoteliais e monócitos-macrófagos através da inibição do promotor IV do transativador CIITA, reprimindo a ativação de células T4. As estatinas também diminuem a expressão de CD40 e a ativação de células vasculares relacionada a CD40. Notavelmente, esses fármacos atenuam a proliferação das células musculares lisas vasculares e inibem proliferações patológicas, como na arteriopatia associada ao transplante. Em modelos experimentais, o tratamento com estatinas demonstrou reduzir a proliferação celular, o acúmulo de leucócitos e aumentar a apoptose celular em lesões.

Esses efeitos, observados em doses que não afetam apenas os níveis de colesterol, evidenciam claramente as ações não lipídicas das estatinas em outros sistemas moduladores, contribuindo significativamente para sua eficácia na prevenção e no tratamento da aterosclerose, conforme visto na Figura 1.

Figura 1 - Equilibrando Inflamação e estatinas para saúde vascular.



Equilibrando Inflamação e Estatinas para Saúde Vascular

3. Estatinas e sistema nervoso autônomo

A disfunção autonômica, caracterizada pela supressão da atividade vagal (parassimpática) e aumento da atividade simpática, correlaciona-se com várias condições patológicas, incluindo insuficiência cardíaca, arritmias, lesão por isquemia/reperfusão e hipertensão arterial sistêmica. Ambos os tipos de disfunções autonômicas estão independentemente associados a resultados prognósticos adversos^{25,26}. Dados de estudos em animais e humanos mostram que estatinas, além de seus efeitos na redução de lipídeos e propriedades anti-inflamatórias, demonstram impacto significativo na modulação dos sistemas neuro-humorais, particularmente nas vias nervosas simpáticas²⁷⁻³⁰. No entanto, o mecanismo exato desse efeito não é totalmente conhecido.

Estudos pré-clínicos relataram um impacto das estatinas na função autonômica cardíaca, pela inibição direta de áreas no sistema nervoso central que mantêm aumento da atividade simpática^{31,32}. Em modelo animal de insuficiência cardíaca, a sinvastatina administrada por via oral teve impacto positivo no balanço simpato-vagal, por aumentar a modulação parassimpática³³. A redução do colesterol pela pravastatina pode potencializar a resposta cardíaca à estimulação parassimpática, sendo que alterações na expressão de Gαi2 nos linfócitos podem servir como um marcador molecular desse efeito³⁴. Além disso, a pravastatina pode diminuir a irritabilidade cardíaca caracterizada pela redução de arritmias ventriculares decorrentes do aumento da modulação parassimpática. Essas mudanças na expressão de Gαi2 podem atuar como um indicador molecular desse efeito, potencialmente desempenhando um papel crucial no mecanismo molecular do efeito antiarrítmico das estatinas³⁵.

Estudos clínicos também demonstram os efeitos das estatinas, particularmente as lipofílicas como a sinvastatina e a atorvastatina, na redução da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em pacientes com condições como hipertensão, doença renal crônica (DRC) e insuficiência cardíaca^{27,29}. Em pacientes com insuficiência cardíaca, as estatinas melhoram a variabilidade da frequência cardíaca e reduzem o intervalo QT^{36,37}. Em pacientes portadores de

doença coronariana, as estatinas reduzem a atividade simpática e melhoram o barorreflexo em repouso³⁸, e também restauram a resposta autônoma (balanço autonômico e dilatação vascular) em pacientes com hipercolesterolemia, durante a hipóxia³⁹. Em portadores de hipertensão arterial, as estatinas reduzem a atividade simpática periférica e melhoram a dilatação vascular independente do endotélio⁴⁰, bem como melhoram a rigidez arterial⁴¹.

Assim, por meio de diferentes métodos de quantificação das atividades autonômicas [sensibilidade do barorreflexo, variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e atividade nervosa simpática muscular periférica (ANSM)], pode-se sugerir que as estatinas modulam o sistema nervoso autônomo por meio de múltiplos mecanismos moleculares e celulares, que interagem de forma complexa e sinérgica, resultando na modulação global do equilíbrio simpato-vagal.

Mecanismos avaliados até o momento:

- Redução do estresse oxidativo (EROs) em áreas que controlam a atividade simpática no sistema nervoso central.
- Modulação de receptores de angiotensina II tipo 1 AT1 no sistema nervoso central.
- Aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) no sistema nervoso central e vasos periféricos.
- Alteração na expressão de *Gai2*, um marcador molecular da responsividade vagal miocárdica.
- Efeitos anti-inflamatórios que podem indiretamente influenciar o tônus autonômico ao melhorar a função vascular.

A Figura 2 apresenta de forma simplificada a complexa interação de inflamação, aterosclerose e estatinas.

4. Diferenças entre estatinas lipofílicas e hidrofílicas na modulação autonômica

As estatinas são classificadas em lipofílicas (atorvastatina, sinvastatina, lovastatina) e hidrofílicas (pravastatina, rosuvastatina), com implicações importantes para seus efeitos no sistema nervoso autônomo. As estatinas lipofílicas, devido à sua maior penetração no sistema nervoso central, tendem a exercer efeitos mais pronunciados na

modulação autonômica central. Estudos demonstram que elas reduzem a atividade nervosa simpática muscular em pacientes hipertensos e aumentam a atividade parassimpática em modelos de insuficiência cardíaca. As estatinas hidrofílicas, apesar de menor penetração central, também mostram efeitos significativos na modulação autonômica, melhorando a resposta cardíaca à estimulação parassimpática e influenciando o equilíbrio autonômico através de efeitos periféricos.

Ambos os tipos de estatinas demonstram benefícios na modulação autonômica, mas a escolha entre elas pode depender de fatores específicos do paciente. Mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente as diferenças em seus mecanismos de ação e eficácia clínica. A compreensão dessas diferenças pode orientar a seleção de estatinas em situações clínicas onde a modulação autonômica é um objetivo terapêutico importante, potencialmente expandindo seu papel além da redução do colesterol.

5. Implicações clínicas

A modulação do sistema nervoso autônomo pelas estatinas tem implicações clínicas significativas que transcendem seus efeitos na redução do colesterol. Na doença arterial coronariana, as estatinas não só reduzem eventos cardiovasculares, mas também diminuem a incidência de morte súbita cardíaca, possivelmente pela influência na atividade elétrica cardíaca e na redução de arritmias. Em pacientes com insuficiência cardíaca, as estatinas melhoram a variabilidade da frequência cardíaca e a função ventricular esquerda, contribuindo para um prognóstico mais favorável. Na hipertensão arterial, elas complementam o tratamento convencional, melhorando a função endotelial, reduzindo a rigidez arterial e modulando a atividade nervosa simpática muscular, resultando em melhor controle pressórico. Em pacientes com doença renal crônica, as estatinas podem modular o equilíbrio simpato-vagal e reduzir a inflamação sistêmica, potencialmente mitigando o risco cardiovascular elevado nessa população. Em condições como apneia obstrutiva do sono, caracterizada por hiperatividade simpática, as estatinas podem atuar como adjuvantes na redução do risco cardiovascular. Além disso, a melhoria do controle autonômico pode ter implicações na prevenção e no manejo de complicações microvasculares em pacientes diabéticos. Esses efeitos pleiotrópicos na modulação autonômica ampliam a perspectiva terapêutica das estatinas, potencialmente influenciando o manejo e o prognóstico de diversas condições cardiovasculares e metabólicas. Contudo, estudos adicionais são necessários para quantificar plenamente o impacto clínico dessas ações em diferentes populações de pacientes e estabelecer protocolos de tratamento otimizados (Figura 3).

6. Limitações e perspectivas futuras

Apesar dos avanços na compreensão dos efeitos das estatinas na modulação do sistema nervoso autônomo, várias limitações dos estudos existentes precisam ser consideradas. A heterogeneidade metodológica, amostras peque-

Figura 2 - Compreendendo a complexa interação de inflamação, aterosclerose e estatinas.

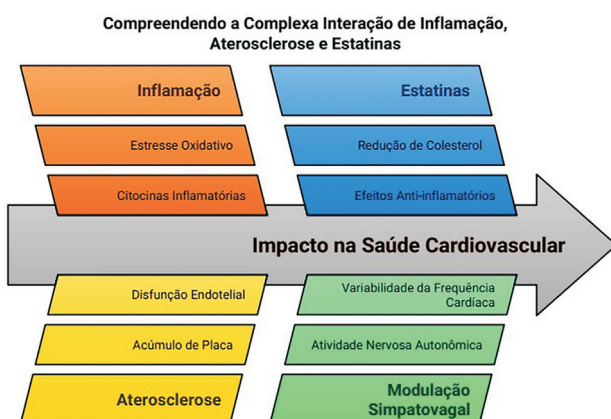
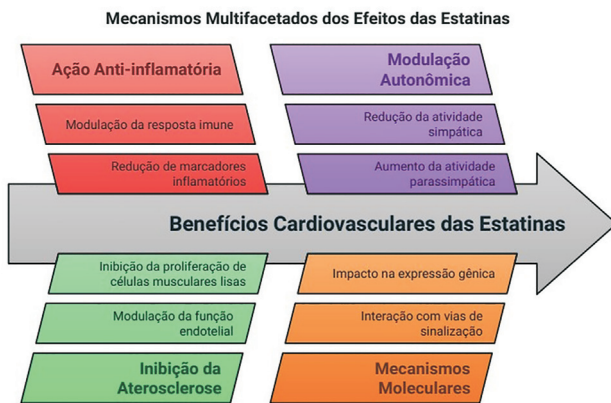


Figura 3 - Mecanismos multifacetados dos efeitos das estatinas.



nas e curta duração dos estudos dificultam a generalização dos resultados e a compreensão dos efeitos a longo prazo. A pesquisa concentrou-se principalmente em populações com doenças cardiovasculares estabelecidas, deixando lacunas no conhecimento sobre os efeitos em indivíduos saudáveis ou em estágios iniciais de doença.

Para superar essas limitações, são necessários ensaios clínicos randomizados com amostras maiores e seguimento prolongado, além do desenvolvimento de protocolos padronizados para avaliação da função autonômica.

Como perspectivas para estudos futuros, poderíamos destacar:

- Mecanismos moleculares: investigar em profundidade os mecanismos moleculares específicos pelos quais as estatinas modulam o sistema nervoso autônomo, utilizando técnicas avançadas de biologia molecular e neuroimagem.
- Estudos de longo prazo: conduzir estudos longitudinais de longa duração para avaliar os efeitos sustentados das estatinas na modulação autonômica e seus impactos clínicos.
- Efeitos dose-dependentes: realizar estudos para determinar se os efeitos das estatinas na modulação autonômica são dose-dependentes, estabelecendo possíveis curvas dose-resposta.
- Interações medicamentosas: explorar as interações entre estatinas e outros medicamentos cardiovasculares comumente usados, avaliando seus efeitos combinados na modulação autonômica.
- Subgrupos de pacientes: investigar se existem subgrupos específicos de pacientes que possam se beneficiar mais dos efeitos das estatinas na modulação autonômica, permitindo uma abordagem mais direcionada.
- Novas tecnologias: utilizar tecnologias emergentes, como dispositivos wearable e monitoramento contínuo, para avaliar os efeitos das estatinas na função autonômica em condições do mundo real.
- Implicações para prevenção primária: examinar as implicações dos efeitos autonômicos das estatinas na prevenção primária de doenças cardiovasculares, potencialmente expandindo suas indicações.
- Aspectos econômicos: avaliar os aspectos econômicos e de custo-efetividade do uso de estatinas para modulação

autonômica, considerando seu impacto nos sistemas de saúde.

Essas perspectivas de pesquisa têm o potencial de expandir significativamente nossa compreensão dos efeitos pleiotrópicos das estatinas, particularmente em relação à modulação autonômica, e podem levar a aplicações clínicas mais amplas e personalizadas desses medicamentos no futuro, potencialmente expandindo suas aplicações terapêuticas além da redução do colesterol.

Agradecimentos

Os autores Manuella da Silva e Fernanda M. Consolim-Colombo agradecem pelo suporte financeiro às agências de fomento CAPES número 88887.895276/2023-00 e CNPq projeto de número 314328/2021-1, respectivamente.

Referências

1. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Estatística Cardiovascular - Brasil 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;18(3):308-439.
2. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. Molecular biology of atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 1997;62(Suppl 2):S23-S29.
3. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999;138(5 Pt 2):S419-S420.
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72.
5. Zurek M, Aavik E, Mallick R, Ylä-Herttuala S. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell phenotype switching in atherosclerotic artery remodeling: a mini-review. *Front Genet.* 2021;12:719456. doi <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.719456>
6. Lin PK, Davis GE. Extracellular matrix remodeling in vascular disease: defining its regulators and pathological influence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(9):1599-616.
7. Tanaka LY, Laurindo FRM. Vascular remodeling: a redox-modulated mechanism of vessel caliber regulation. *Free Radic Biol Med.* 2017;109:11-21.
8. Toton-Zuranska J, Mikolajczyk TP, Saju B, Guzik TJ. Vascular remodelling in cardiovascular diseases: hypertension, oxidation, and inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2024;138(13):817-50.
9. Weir-McCall JR, Lambert M, Gandy SJ, Belch JFF, Cavin I, Henderson SA, et al. Systemic arteriosclerosis is associated with left ventricular remodeling but not atherosclerosis: a TASCFORCE study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):7.
10. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):297-306.
11. Costa-Hong V, Katayama KY, Colombo FMC. Endothelial dysfunction and clinical syndromes. In: Protasio LL, Libby P, Laurindo FRM, Chagas ACP, ed. *Endothelium and cardiovascular diseases - vascular biology and clinical syndromes*. 1ed. São Paulo: Academic Press, 2018. v. 1, p. 453-86.

12. Colombo FMC, Angelis KD, Irigoyen MC. Fisiopatologia da hipertensão arterial. In: Biscegli JI, Ferreira JFM, Drager LF, Franken M, Moretti MA, ed. Tratado de cardiologia SOCESP. 5ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022. v. 1, p. 510-9.
13. Alberts AW. Lovastatin and simvastatin - inhibitors of HMG CoA reductase and cholesterol biosynthesis. *Cardiology*. 1990;77 Suppl 4:14-21.
14. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(12):757-69.
15. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120(1):229-43.
16. Wang J, Chen Z, Qiu Y, Wu L, Wang H, Wu L, et al. Statins have an anti-inflammation in ckd patients: a meta-analysis of randomized trials. *Biomed Res Int*. 2022;2022:4842699. doi <https://doi.org/10.1155/2022/4842699>
17. Kandelouei T, Abbasifard M, Imani D, Aslani S, Razi B, Fasihi M, et al. Effect of statins on serum level of hs-CRP and CRP in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:8732360.
18. Liberale L, Carbone F, Montecucco F, Sahebkar A. Statins reduce vascular inflammation in atherosclerosis: a review of underlying molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020;122:105735.
19. Tousoulis D, Psarros C, Demosthenous M, Patel R, Antoniadis C, Stefanadis C. Innate and adaptive inflammation as a therapeutic target in vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2491-502.
20. van der Meij E, Koning GG, Vriens PW, Peeters MF, Meijer CA, Kortekaas KE, et al. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PLoS One*. 2013;8(1):e53882.
21. Askarizadeh F, Karav S, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Impact of statin therapy on CD40:CD40L signaling: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Pharmacol Rep*. 2025;77(1):43-71.
22. Dehnavi S, Sohrabi N, Sadeghi M, Lansberg P, Banach M, Al-Rasadi K, et al. Statins and autoimmunity: state-of-the-art. *Pharmacol Ther*. 2020;214:107614.
23. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol*. 1996;18(11):669-75.
24. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):556-62.
25. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1725-33.
26. La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
27. Millar PJ, Floras JS. Statins and the autonomic nervous system. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(6):401-15.
28. Siddiqi L, Joles JA, Oey PL, Blankestijn PJ. Atorvastatin reduces sympathetic activity in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2011;29(11):2176-80.
29. Lewandowski J, Symonides B, Gaciong Z, Sinski M. The effect of statins on sympathetic activity: a meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2015;25(2):125-31.
30. Brasileiro-Santos MS, Barreto-Filho JAS, Santos RD, Chacra APM, Sangaleti CT, Alvez G, et al. Statin restores cardiac autonomic response to acute hypoxia in hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(12):1291-98.
31. Gao L, Wang W, Zucker IH. Simvastatin inhibits central sympathetic outflow in heart failure by a nitric-oxide synthase mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(1):278-85.
32. Kishi T, Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Atorvastatin reduces oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(1):3-11.
33. Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol*. 2003;95(2):700-4.
34. Welzig CM, Shin DG, Park HJ, Kim YJ, Saul JP, Galper JB. Lipid lowering by pravastatin increases parasympathetic modulation of heart rate: Galpha(i2), a possible molecular marker for parasympathetic responsiveness. *Circulation*. 2003;108(22):2743-6.
35. Welzig CM, Park HJ, Naggar J, Confalone D, Rhofir J, Shea J, et al. Differential effects of statins (pravastatin or simvastatin) on ventricular ectopic complexes: Gai2, a possible molecular marker for ventricular irritability. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1112-7.
36. Vrtovec B, Okrajsek R, Golcink A, Ferjan M, Starc V, Radovancevic B. Atorvastatin therapy increases heart rate variability, decreases QT variability, and shortens QTc interval duration in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail*. 2005;11(9):684-90.
37. Xie RQ, Cui W, Liu F, Yang C, Pei WN, Lu JC. Statin therapy shortens QTc, QTcd, and improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;140(2):255-7.
38. Riahi S, Schmidt EB, Amanavicius N, Karmisholt J, Jensen HS, Christoffersen RP, et al. The effect of atorvastatin on heart rate variability and lipoproteins in patients treated with coronary bypass surgery. *Int J Cardiol*. 2006;111(3):436-41.
39. Sinski M, Lewandowski J, Ciarka A, Bidiuk J, Abramczyk P, Dobosiewicz A, et al. Atorvastatin reduces sympathetic activity and increases baroreceptor reflex sensitivity in patients with hypercholesterolaemia and systemic arterial hypertension. *Kardiol Pol*. 2009;67(6):613-20.
40. McGowan CL, Murai H, Millar PJ, Notarius CF, Morris BL, Floras JS. Simvastatin reduces sympathetic outflow and augments endothelium-independent dilation in non-hyperlipidaemic primary hypertension. *Heart*. 2013;99(4):240-6.
41. Sirenko Y, Rekovets O. The impact of statins addind to the fixed combination antihypertensive therapy on the arterial stiffness in patients with moderate and severe hypertension. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023;18:200190.



Hipertensão. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0

UMA MISSÃO,
UM PARCEIRO:

Aprimorar o controle & adesão para um cuidado melhor com o paciente

Apresentamos AS ONE by Servier, uma iniciativa global que une nossos produtos e serviços personalizados em um único portfólio para ajudar a melhorar o controle e a adesão dos pacientes agora e no futuro.^{1,2A}



1. Campano E. et al. Impact of SEvierPatient Solution: "Sempre Cuidando" program and dIGital Solution "Elfie" on Adherence among hypERTensive patients – the ENGAGE real-world study – Poster apresentado no II Congresso Internacional SOBREXP 2024, 18 a 20 de setembro de 2024. Disponível em :file:///C:/Users/ER22_BRI/Downloads/20240814_Servier_Engage_Poster_SOBREXP%202024_V0.1.pdf
2. BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, p. 516–658, 2021.
A- Um programa completo de educação e engajamento para ajudar seus pacientes no tratamento, com programas de suporte ao paciente, parcerias para melhorar a adesão e programas de conscientização. Com isso, há uma melhoria na adesão ao tratamento, por meio da educação em saúde e da facilitação de acesso ao medicamento, evitando desfechos negativos, sendo o único promovido pela Servier do Brasil. Comprovado pelo ESTUDO ENGAGE. Imagem ilustrativa
Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. M-NO-BR-202505-00081. MAIO/2025