Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Estatinas e seus efeitos no contexto da pré-eclampsia: uma revisao integrativa

Statins and their effects in the context of pre-eclampsia: an integrative review

Tuíla Pereira Nóbrega Gomes[1]
Ana Joyce Macedo Melo[1]
Ludmyla Alves da Silva do Ó[1]
Maria Izabel Morais de Lacerda[1]
Nathã Romullo Alves Barbosa[2]

RESUMO: A pré-eclampsia (PE) comporta-se como um distúrbio hipertensivo comum durante a gestação intimamente relacionado a morbimortalidade materna, fetal e neonatal. Embora a fisiopatologia da PE não esteja bem esclarecida, é sabido de que a adesão placentária e recursos angiogênicos estejam prejudicados, além de processo inflamatório genérico, estresse oxidativo, radicais livres, baixos níveis de óxido nítrico, disfunção endotelial e vascular, e outras substâncias sejam liberadas e oferte prejuízo materno-fetal. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A pesquisa foi delineada com características do sistema PRISMA (2009), utilizando-se das bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Todos os estudos recrutados para compor o trabalho expressaram efeitos positivos e benéficos quanto ao uso de estatinas na gestação como prevenção e tratamento de distúrbios hipertensivos, sobretudo a Parvastatina em doses que independem quanto ao desfecho favorável. Foi prudente, ainda, relatar a unanimidade dos autores sobre o melhor efeito da Pravastatina quando em uso crônico e contínuo. As estatinas fornecem um universo amplo e ainda pouco explorado quando se fala em distúrbios hipertensivos da gestação. Porém, até o presente momento ofereceu diversos efeitos benéficos e mínimos efeitos adversos, sem efeitos teratogênicos relatados nos trabalhos abordados. Desse modo, os autores orientam, ainda, que pode ser explorado e devidamente solidificado as estatinas no meio como terapêutica viável em agregação a outras já instaladas como a Aspirina.
PALAVRAS-CHAVE: estatinas; gestação; pré-eclâmpsia

ABSTRACT: Pre-eclampsia (PE) is a common hypertensive disorder during pregnancy that is closely related to maternal, foetal and neonatal morbidity and mortality. Although the pathophysiology of PE is not well understood, it is known that placental adhesion and angiogenic resources are impaired, as well as a generic inflammatory process, oxidative stress, free radicals, low levels of nitric oxide, endothelial and vascular dysfunction, and other substances are released and offer maternal-fetal harm. This study is an integrative literature review. The research was designed with the characteristics of the PRISMA system (2009), using the Virtual Health Library (VHL) and PubMed databases. All the studies recruited for the study expressed positive and beneficial effects regarding the use of statins during pregnancy as prevention and treatment of hypertensive disorders, especially Parvastatin in doses that were independent of the favourable outcome. It was also prudent to report the unanimity of the authors on the better effect of Pravastatin when used chronically and continuously. Statins provide a broad universe that is still little explored when it comes to hypertensive disorders during pregnancy. However, to date it has offered a number of beneficial effects and minimal adverse effects, with no teratogenic effects reported in the studies discussed. In this way, the authors also suggest that statins can be explored and properly solidified in the environment as a viable therapy in addition to others already in place, such as aspirin.
KEYWORDS: statins; pregnancy; pre eclampsia

DOI: 10.61223/coopex.v15i02.874

[1]Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Escola de Saúde Pública da Paraíba. E-mail: tuilanobrega23@gmail.com
[1] Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Escola de Saúde Pública da Paraíba. E-mail: joycee_melo@hotmail.com
[1] Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Escola de Saúde Pública da Paraíba. E-mail: Ludmylaallves@gmail.com
[1] Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Escola de Saúde Pública da Paraíba. E-mail: bel20041@gmail.com
[2] Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande. E-mail: barbosantt@gmail.com

INTRODUÇÃO

A pré-eclampsia (PE) é caracterizada por hipertensão arterial de início recente e após as 20 semanas de gestação ocorrem evidências de disfunções. As lesões de órgãos-alvos podem é incluir proteinúria, lesão renal aguda, disfunções hepáticas, coagulopatias e hemólise. Além disso, frequentemente acidente vascular isquêmico, convulsões e morte estão associados como grandes complicações (Marwan M. & Maged M. C, 2020).

A PE é uma doença multisistêmica que afeta cerca de 3-8% das gestantes. Em todo o globo a PE é a segunda principal causa de morte materna. Acredita-se que a PE seja causada pela má perfusão placentária secundária a remodelação anormal do tecido materno, artérias espirais, corroborando com disfunção endotelial, com diâmetro cerca de 50% menor que o normal, diminuindo o fluxo sanguíneo manifestando-se com isquemia placentária, surgindo os sinais de pre-eclampsia (Fruci et al., 2023). Há, ainda, outras teorias que tentam esclarecer a etiofisiopatologia da PE, como a Teoria da Má Adaptação, Ativação Endotelial e Teoria da Suscteptibilidade Genética (Meijenrick et al., 2022).

O tratamento da PE conta opções bem estabelecidades como a Aspirina, que promove efeitos de inibição da Cicloxigenase e Tromboxano A2, contando com diminuição da expressão de tirosinaquinase-1 (sFlt-1) resultante de alterações hipóxicas na placenta, assim neutraliza como um todo a progressão do agravamento da PE (Marwan et al., 2022).

Nesse âmbito ainda limitado, estudos aventam progressivamente a possibilidade de Estatinas comporem o quadro de preveção e tratamento da PE, haja vista que estudos em modelos animais mostram que as estatinas, especificamente pravastatina, pode inibir a produção de sFlt-1, atuando em sítios semelhantes à Aspirina, revertendo assim o desequilíbrio nos fatores angiogênicos e antiangiogênicos que contribui para a PE. Em humanos, estudos são promissores com redução significativa de partos pré-termos em mulheres com PE (Ma'ayeh et al., 2021).

Atualmente, ainda, o tratamento preferível para PE é a interrupção da gestação. Graças as inúmeras circunstâncias preexistentes, é indubitável a necessidade de medidas que previnam

e tratem a PE, preservando o curso natural da gestação e prolongando a vida materna e fetal. Com base nisso, sustenta-se a investigação da efetividade das estatinas nesse âmbito, bem como seus possíveis efeitos adversos e sua seguridade (Akbar et al., 2021). Assim, objetiva-se consolidar e difundir a ideação de novos métodos de prevenção e tratamento da PE, bem como discernir acerca dos riscos e benefícios inerentes.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, expondo uma abordagem sistemática que visa analisar, interpretar e compilar de forma ampla estudos previamente existentes inerentes ao assunto proposto, prezando sempre pela busca de materiais e evidências científicas (CARVALHO; SOUZA; SILVA, 2010).

A pesquisa foi delineada com características do sistema PRISMA (2009), utilizando-se das bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, por meio dos seguintes descritores indexados no DeCS/MeSH: ‘’estatinas’’, ‘’gestação’’ e ‘’pre-eclampsia’’ em conjunto do operador booleano ‘’AND’’. Desse modo toda a busca utilizou-se da pergunta norteadora: ‘’quais os riscos e benefícios quanto ao uso de estatinas para a prevenção e tratamento de pré-eclâmpsia?’’

Considerou-se incluir apenas artigos indexados em português, inglês e espanhol, os quais tivessem sido publicados nos últimos 5 anos. Desse modo, textos gratuitos e na integra, publicados entre 2019 e 2024, concordante com a pesquisa norteadora e temática do presente estudo foram selecionados. Excluiu-se, pois, artigos incompletos, repetidos, citações, cartas ao leitor, dissertações, monografias, teses e quaisquer outros trabalhos tangentes à pesquisa.

A partir da pesquisa inicial foram encontrados 75 trabalhos, dos quais 15 na BVS e 60 no PubMed. Sendo, pois, recrutados para leitura e composição do trabalho, após minuciosa seleção 7 (46,6%) dos artigos presentes da BVS e 15 (25%) dos 60 inclusos na PubMed. Logo, após finalizar todo o processo de busca e seleção de trabalhos, restou-se 22 trabalhos para composição amostral do presente estudo.

RESULTADOS

Após escolha criteriosa e leitura minuciosa dos 22 artigos selecionados, sendo 7 artigos presentes na plataforma da BVS e 15 no base de dados do PubMed, excluiu-se outros 8 trabalhos, sendo 2 indexados no BVS e 6 ao PubMed, restando, pois 14 do total para compor o presente estudo. A seguir, expõe-se os estudos individualmente escolhidos e suas informações mais relevantes.

Quadro 01: Artigos selecionados.

	Autores	Titulo	Métodos	Objetivos	Resultados
1	Ahmed et al. (2020)	Pravastatin for early-onset preeclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial	Cego (médico e participante), prova de princípio, ensaio controlado por placebo com 62 participantes	Investigar os níveis plasmáticos de tirosinaquinase-1, os quais estão elevados na PE e os efeitos adversos da provastatina.	Não houve diminuição dos níveis de tirosinaquina-1. A pravastatina parece não ter efeitos perinatais adversos.
2	Akbar et al. (2021)	Pravastatin suppresses inflammatory cytokines and endothelial activation in patients at risk of developing preeclampsia: INOVASIA study.	Estudo de coorte aninhado dentro do maior ensaio (INOVASIA); 38 grávidas com fatores de risco para PE foram recrutados para o grupo pravastatina e o grupo controle.	Investigar os efeitos das estatinas nos biomarcadores que possibilitem justificar o beneficio frente a PE.	40 mg de pravastatina resultou em melhora nos níveis de NO, diminuição nos níveis de IL-6 e endotelina (ET-1), podendo orientar o efeito benéfico contra PE

3	Devin et al. (2022)	The role of statins in the prevention of preeclampsia	Revisão em base de dados, analisando e recrutando dados online.	Caracterizar o comportamento fisiopatológico da PE e os efeitos das estatinas mediante as condições hipertensivas da gestação.	A provastatina apresenta-se como promissor eleitor para prevenção e tratamento da PE
4	Fruci et al. (2023)	Pravastatin for severe preeclampsia with growth restriction: placental findings and infant follow-up.	Estudo epidemiológico em uma policlínica universitária na Itália. Mulheres com gravidez única e com PE grave.	Descrever os resultados perinatais E achados histopatológicos da placenta em uma pequena série de mulheres grávidas com PE grave e rciu tratadas Com pravastatina	Sugere-se que o uso da provastatina prolonga a gravidez, diminui as chances de complicações, estabiliza a PE e aumenta o peso fetal durante o pré-natal.
5	Kumasawa et al. (2020)	Pravastatin for preeclampsia: from animal to human.	Revisão Sistemática de estudos randomizados e série de casos acerca do uso de estatinas e os efeitos na gestação de risco da PE	Reunir estudos que caracterizem o uso das estatinas em gestantes com caráter potencial ou instalado da PE	Pravastatina apresentou um potencial significativo de melhorar prognóstico e sobrevida de gestantes alto potencial de desenvolver pre-eclampsia e ou mesmo portadoras.
6	Maged et al. (2021)	A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high-risk of preeclampsia	Ensaio piloto, multicêntrico, cego, controlado por placebo e randomizado com mulheres de gestação única, não-anômala e alto risco para pre-eclampsia.	Objetivou-se analisar a segurança da provastatina na gestante com PE prévia ou instalada.	Este estudo observou segurança geral favorável para o uso da provastatina. Entretanto, o seu uso permance sobre estudos e investigações.

7	Marwan and Maged M. (2021)	Prevention of Preeclampsia	Revisão Integrativa	Analisar estudos com as principais medidas de prevenção e tratamento da PE	As medicações analisadas possuem em suas singularidades benefícios na prevenção e tratamento.
8	Marwan et al. (2022)	Novel interventions for the prevention of preeclampsia.	Revisão de estudos clínicos sobre terapias promissoras na PE.	Plausibilidade racional e biológica e discutir o atual pesquisa sobre novas intervenções para a prevenção da PE	Refere efeitos adversos do uso de estatinas na gestação pre-eclampticas como sendo extremamente limitados.
9	Meijerink et al. (2023)	Statins in pre-eclampsia or fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis on maternal blood pressure and fetal growth across species	Meta-analise de estudos sobre PE e os efeitos das estatinas	Avaliar os efeitos das estatinas na pressão arterial materna (PAM) e Peso ao nascer (PN) em gestações complicadas por PE	Estudos mostraram que as estatinas reduzem a PAM em gestantes com PE grave, não interfere no Peso ao nascer em espécies de camundongos.
10	Kupfermi nc et al. (2021)	Pravastatin is useful for prevention of recurrent severe placenta-mediated complication s – a pilot study.	Estudo retrospectivo com 32 mulheres com pre-eclampsia grave	Associação de estatinas a medicações habituais como aspirina no tratamento de distúrbios da placenta como a pre-eclampsia	A adição de Provastatina em casos de pre-eclampsia prévia pode ser promissor. Das 17 mulheres com pré-eclâmpsia grave prévia, 15 não tiveram recorrência de pré-eclâmpsia e 2 tiveram PE leve a termo.
11	Pánczél et al. (2019)	Pravastatin induces no synthesis by enhancing	Estudo clínico com participantes saudáveis e	Analisar quantidade de óxido nítrico em placentas	O estudo oferece resultado promissores da Parvastatina na

		microsomal arginine uptake in healthy and preeclamptic placentas.	pre-eclampticas.	saudáveis (n=6) e em placentas com PE (n=6), utilizando parvastatina e cálcio.	síntese de óxido nítrico placentário melhorando o fluxo sanguíneo e fornecendo melhores condições na PE
12	Tsur et al. (2019)	Pravastatin improves fetal survival in mice with a partial deficiency of heme oxygenase-1.	Estudo de bancada com camundongos não grávidos e grávidos com risco de pre-eclampsia induzido pelos níveis de heme-oxigenase 1, tratados com provastatina.	A ação das estatinas na expressão da heme oxigenase-1, em animais.	As estatinas induzem a expressão da heme oxigenase-1 (HO-1) in vitro e in vivo. A expressão baixa de HO-1 é associado a complicações na gravidez, por ex. PE e abortos recorrentes
13	Vahedian et al. (2021)	Effects of statins on preeclampsia: a systematic review.	Revisão sistemática em base de dados: Medline, PubMed, embase, OVID, Web of Science e SCOPUS	Realizou-se busca em base dados dos efeitos das estatinas em mulheres grávidas sujeitas a pre-eclampsia	Por reduzir biomarcadores presentes na PE Parece que as estatinas podem ser benéficas na prevenção ou tratamento.
14	Wang et al. (2020)	Pravastatin alleviates oxidative stress and decreases placental trophoblastic cell apoptosis through il-6/stat3 signaling pathway in preeclampsia rats.	Estudo clínico com grupo de ratos controle, modelo e pravastatina.	Objetiva explorar os efeitos da pravastatina no estresse adaptativo e células trofoblásticas da placenta em ratos com PE através da interleucina-6/transdutor de sinal e ativador via de sinalização da inscrição 3 (STAT3).	O estudo sugere que a Pravastatina pode reprimir a Via de sinalização IL-6/STAT3 para aliviar a oxidação e o estresse ativo, melhorar a pré-eclâmpsia e diminuir apoptose de células trofoblásticas da placenta em ratos com PE.

DISCUSSÃO

Os estudos supracitados foram unânimes quanto ao promissor uso das estatinas, sobretudo a Pravastatina na Pré-Eclâmpsia, independente da gravidade. É o que se segue na profunda análise do estudo Vahedian et al. (2021), em sua revisão sistemática de 889 trabalhos o uso das estatinas corroborou para uma significativa redução dose-dependente de tirosina quinase-1 (sFlt-1) de citotrofoblastos. Elevou os níveis de óxido nítrico placentário em pacientes pré-eclamptícas, reduzindo a Pressão Arterial, corroborou para diminuição da ocorrência da Síndrome de HELLP, bem como atuou beneficamente em paciente com Sindrome Antifosfolipideos com PE.

Wang et al. (2020), em seus trabalhos com ratas portadoras de PE, falara acerca da Pravastatina suprimir a expressão de interleucina-6 (IL-6), fornecendo diminuição do estresse oxidativo que estão presentes em quantidade elevada na PE, percebeu-se, pois, que o ciclo de apoptose de células trofoblásticas em ratas com PE foi interrompido e diminuiu substancialmente e, em contrapartida a sua nova proliferação foi favorecida. Ainda pôde observar que a descarga de proteína urinária fora reduzida com a ação contínua da Pravastatina, bem como a pressão arterial. Akbar et al. (2021), em seu estudo de grande porte INOVASIA, corroborou com Wang et al. (2020), alcançando resultados semelhantes em gestantes com uso de Pravastatina 40mg, reduzindo os níveis de tais biomarcadores, óxido nítrico e diminuição inflamatória materna em geral com maior reperfusão sinciciotrofoblastica.

Ainda nesse sentido, Tsur et al. (2019), em estudo longo com camundongos pôde observar que a expressão baixa da heme-oxigenase-1 (HO-1) aumenta os riscos globais de PE e recorrência de abortamento, pois a HO-1 exprime função crucial na angiogênese placentária. Desse modo, o uso crônico, em média acima de 30 dias, da Parvastatina, Atorvastatina ou Rosuvastatina elevou consideravelmente os níveis de HO-1 e consequentemente reduziu o surgimento de PE e abortos, sobretudo por promover, ainda, relaxamento vascular e volume sanguíneo maior.

De outro modo, a boa perfusão e um fluxo sanguíneo aumentado promove melhores condições de níveis pressóricos, sendo mediado sobretudo pelo óxido nítrico (NO). Fato esse

observado por Pánczél et al. (2019), o qual relatou que a Parvastatina aumentou a expressão do NO, diminuiu a sintomatologia clínica da PE e promoveu angiogênese placentária corroborando com os achados de Tsur et al. (2019).

Além disso, Pánczel et al. (2019) observou que a Sinvastatina isoladamente não teve efeitos significativos na vasodilatação endotelial em comparação ao seu uso associado à L-arginina, o qual, conjugado aumentou a vasodilatação e efeitos pressóricos positivos.

Kupferminc et al. (2021), realizou um estudo 17 mulheres gestantes em pelo menos sua segunda gestação, sendo a primeira necessariamente portadoras de pre-eclampsia grave, o pesquisador pôde observar que, em uso de Pravastatina 20mg/dia, 15 das mulheres não houve reincidiva da PE grave e, apenas 2 mulheres, cursou com PE leve ao final da gestação. Em seus resultados, ainda foi possível relatar que a Pravastatina previne desfechos ruins como síndrome de HELLP e Eclampsia. Observou-se, ainda, que a estatina em questão reduz os níveis inflamatórios, radicais livres, citocinas, endotelina, HO-1, sFlt-1 e contribui para o sistema metabólico da gestante como um todo, fatores que influenciam na prevenção e tratamento da PE.

Além dos efeitos supracitados, Meijenrink et al. (2022) relatou que o uso de estatinas em mulheres com fatores de risco para PE preestabelecidos ou PE prévia, reduziu os níveis de Pressão Arterial Materna durante todo o período de terapia, fato que se observou independente da dose da medicação, ressaltando-se o uso crônico e contínuo, tendo o mesmo efeito com doses baixas ou mais elevadas.

Marwan et al. (2022) & Marwan; Maged M. (2021); Maged et al. (2021), concordaram que os efeitos adversos ao uso de estatinas na gestação complicada com Fatores de risco para Sindromes Hipertensivas Gestacional ou Doença Hipertensiva já instalada. Listou-se, pois, alguns sintomas que surgiram isoladamente como náuseas e vômitos episódicos, fadiga muscular, cefaleia e mal-estar. Os pesquisadores observaram também que ao nascer, o sangue contido no cordão umbilical havia concentrações mínimas da droga, mas que isso não havia acarretado complicações fetais, inclusive diminuiu as chances de internação do recém-nascido pós parto. Concordaram também a necessidade de mais estudos para corroborar com a solidificação do uso de estatinas melhorando o espectro metabólico e pressórico gestacional, além das síndromes e complicações inerentes.

Os pesquisadores Kumasawa et al. (2020) & Fruci et al. (2023), são otimistas em afirmar em seus estudos e pesquisas de que a Pravastatina prolongou a gestação e retirou riscos gerais

e iminentes de complicações hipertensivas, sobretudo a PE. Além disso, observou-se que o Crescimento Intra Uterino (RCIU) foi modestamente reduzido durante o uso de estatinas na gravidez. E, assim como os demais pesquisadores supracitados, referiu que todos os biomarcadores para PE foram reduzidos, bem como as consequências angiogênicas também. Justificam, pois, a escolha pela Pravastatina pela sua farmacocinética e hidrofilia capaz de gerar mínimos efeitos adversos. Kumasawa et al. (2020) ousa ainda relatar em seu trabalho que alguns pacientes em uso de Aspirina e Heparina de baixo peso molecular ainda cursou com complicações como a PE grave e fetonatimorto, situação a qual, em sua pesquisa não ocorreu em grande volume ao adicionar a Pravastatina a tais combinações mundialmente aceitas e existentes.

Um outro ponto bem observado por Ahmed et al. (2019), em estudo randomizado controlado por placebo com 62 gestantes com história pregressa de PE e fatores de riscos estabelecidos, sendo n = 30 e n = 32, uso de pravastatina e placebo, respectivamente, deu-se, pois, ao fato de que a Pravastatina 40mg/dia foi bem tolerada por todas as mulheres incluída em seus estudos sem efeitos adversos significativos. Além disso, observou-se que as estatinas não ofereceram benefícios quando utilizadas em situações de PE estabelecida, sem mudanças dos desfechos da síndrome. Contudo, quando utilizadas preventivamente, haja vista riscos e doença prévia, a pravastatina com seu uso contínuo, ofereceu benefícios prolongando a gestação e evitando instalação de PE e desfechos negativos, fato que de modo semelhante, foi relatado por Devin et al. (2022) tendo em vista sua plausibilidade biológica como agente preventivo da pré-eclampsia, independentemente de sua classificação.

CONCLUSÃO

A investigação e análise dos estudos explanam que há otimismo em relação ao uso de Estatinas, sobretudo a Pravastatina, na prevenção e no tratamento de Pré-eclampsia, bem como aos demais distúrbios hipertensivos da gestação. Inclusive, tendo maior e melhor efeito quando associado a outras terapêuticas já consolidadas como a Aspirina. A heterogeneidade dos resultados em estudos com animais e humanos podem expressar a importância de se investigar a fundo e solidificar as intenções quanto às estatinas. Pode-se afirmar muito sobre os benefícios e quase nada acerca de malefícios, teratogenicidade ou efeitos adversos maiores. Mas, comporta ainda um universo pouco explorado e necessitado de investigações mais amplas para que possa contribuir com o entendimento da fisiopatologia, prevenção e tratamento das inúmeras faces e comportamentos destas Sindromes Hipertensivas Gestacional e, não obstante, metabólica.

REFERÊNCIAS

AHMED, A. WILLIAMS, D. J. CHEED, V ET AL. PRAVASTATIN FOR EARLY-ONSET PREECLAMPSIA: A RANDOMISED, BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. **BJOG NA INTERNATIONAL JOURNAL OF OBST E GYN.** NOV. 2020; 127: 478-488. DOI: 10.1111/1471-0528.16013

AKBAR, I. M. A. YOSEDIPUTRA A, PRATAMA R. E, ET AL. PRAVASTATIN SUPPRESSES INFLAMMATORY CYTOKINES AND ENDOTHELIAL ACTIVATION IN PATIENTS AT RISK OF DEVELOPING PREECLAMPSIA: INOVASIA STUDY. **THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL&NEONATALMEDICINE.** 2021, JAN. PAGES 5375-5382. DOI: 10.1080/14767058.2021.1879785

DEVIN D. SMITH, M. D, MAGED M. COSTANTINE, M. D. THE ROLE OF STATINS IN THE PREVENTION OF PREECLAMPSIA. **AM J OBSTET GYNECOL**. 2022 FEB. 226(2 SUPPL): S1171–S1181. DOI:10.1016/J.AJOG.2020.08.040

FRUCI A. S. SALVI, S. A. MORESI, S. ET AL. PRAVASTATIN FOR SEVERE PREECLAMPSIA WITH GROWTH RESTRICTION: PLACENTAL FINDINGS AND INFANT FOLLOW-UP. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS&GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY. ELSEVIER. 2023. 283 37-42. DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.EJOGRB.2023.01.036

KUMASAWA, K. ET AL. PRAVASTATIN FOR PREECLAMPSIA: FROM ANIMAL TO HUMAN. THE JOURNAL OBSTETRICS AND GYNEC RESEARCH. 2020. DOI: 10.1111/JOG.14295

MAGED, M, CONSTANTINE M. D. WEST, H ET AL. A RANDOMIZED PILOT CLINICAL TRIAL OF PRAVASTATIN VERSUS PLACEBO IN PREGNANT PATIENTS AT HIGH-RISK OF PREECLAMPSIA. **AM J OBSTETGYNECOL.**2021 DEC. 225(6):666.E1–666.E15. DOI:10.1016/J.AJOG.2021.05.018

MARWAN MA'AYEH, M.B. B.CH., KARA M ROOD, M.D., DOUGLAS KNISS, PH.D., MAGED M COSTANTINE, M.D. NOVEL INTERVENTIONS FOR THE PREVENTION OF PREECLAMPSIA. **CURR HYPERTENS REP**. ; 22(2): 17. DOI:10.1007/S11906-020-1026-8.

MARWAN MA'AYEH, MAGED M. COSTANTINE. PREVENTION OF PREECLAMPSIA. **SEMINARS IN FETAL AND NEONATAL MEDICINE.** ELSEVIER. VOL. 25, ISSUE 5, 101123, JUNE 01, 2020 DOI:HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.SINY.2020.101123

MEIJERINK, L. WEVER, K. E. TERSTAPPEN, F. ET AL. STATINS IN PRE-ECLAMPSIA OR FETAL GROWTH RESTRICTION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS ON MATERNAL BLOOD PRESSURE AND FETAL GROWTH ACROSS SPECIES. **BJOG: AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY**. 2023; 130:577–585. DOI: 10.1111/1471-0528.17393

MICHAEL J. KUPFERMINC, CHAGIT KLIGER, ELI RIMON, JESSICA ASHER-LANDSBERG, AVITAL SKORNICK-RAPAPORT, RONNI GAMZU & YARIV YOGEV. PRAVASTATIN IS USEFUL FOR PREVENTION OF RECURRENT SEVERE PLACENTA-MEDIATED COMPLICATIONS – A PILOT STUDY. **THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL&NEONATALMEDICINE.** JUN. 2021 DOI: 10.1080/14767058.2021.1940940

PÁNCZÉL, Z. ET AL. PRAVASTATIN INDUCES NO SYNTHESIS BY ENHANCING MICROSOMAL ARGININE UPTAKE IN HEALTHY AND PREECLAMPTIC PLACENTAS. **BMC PREGNANCY AND CHILDBIRTH.** 2019, P. 1-9 19:426, DOI.ORG/10.1186/S12884-019-2507-0

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it?How to do it? Einstein (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010. Disponível em:<https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>.

TSUR, A. ET AL. PRAVASTATIN IMPROVES FETAL SURVIVAL IN MICE WITH A PARTIAL DEFICIENCY OF HEME OXYGENASE-1. SCIENCE DIRECT **PLACENTA.** ELSEVIER, VOL. 75, JAN. 2019, P.1-8. ACESSO: HTTPS://WWW.SCIENCEDIRECT.COM/SCIENCE/ARTICLE/ABS/PII/S014340041830657X?VIA%3DIHUB

VAHEDIAN-AZIM, A. ET AL. EFFECTS OF STATINS ON PREECLAMPSIA: A SYSTEMATIC REVIEW. SCIENCE DIRECT **AN INTERNATIONAL JOURNAL OF WOMEN'S CARDIOVASCULAR HEALTH.** ELSERVIER. N.23, 2021 P. 123–130. HTTPS://WWW.SCIENCEDIRECT.COM/SCIENCE/ARTICLE/ABS/PII/S2210778920301604?VIA%3DIHUB

WANG, G. Z. YANG, Z. HUAI, J. XIANG, Q. Q. PRAVASTATIN ALLEVIATES OXIDATIVE STRESS AND DECREASES PLACENTAL TROPHOBLASTIC CELL APOPTOSIS THROUGH IL-6/STAT3 SIGNALING PATHWAY IN PREECLAMPSIA RATS. **EUROPEAN REVIEW FOR MEDICAL AND PHARMACOLOGICAL SCIENCE**. N. 24, 2020, 12955-12962.