

Uso das estatinas em gestantes: uma revisão de literatura

Abner Fonseca de Araújo

André Matheus Carvalho Silva Leite

Wilson de Melo Cruvinel

Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)

Defesa 29/05/2025

RESUMO

A pré-eclâmpsia representa uma séria intercorrência da gestação, caracterizada por riscos elevados tanto para a mãe quanto para o feto. Sua origem está relacionada a alterações no endotélio, processos inflamatórios, aumento do estresse oxidativo e desequilíbrio entre fatores que regulam a formação de vasos sanguíneos. Frente à limitada disponibilidade de opções terapêuticas eficazes, sobretudo nos casos mais graves e precoces, cresce a busca por intervenções farmacológicas que possam atuar nesses mecanismos fisiopatológicos. As estatinas, amplamente utilizadas no tratamento de distúrbios lipídicos, têm despertado interesse por também exercerem ações anti-inflamatórias, antioxidantes e moduladoras da angiogênese. Este trabalho investigou evidências sobre a segurança do uso dessas medicações durante a gravidez. Em modelos experimentais, a pravastatina apresentou efeitos favoráveis, como controle da pressão arterial, melhora da integridade vascular e prevenção de danos renais e placentários, além de boa tolerabilidade. Em contraste, os achados relacionados à rosuvastatina foram mais divergentes, incluindo potenciais prejuízos ao feto. Ensaio clínico em humanos também sugerem que a pravastatina pode reduzir a frequência de pré-eclâmpsia e partos prematuros, contribuindo para melhores desfechos neonatais, com baixo risco de efeitos adversos. Embora ainda não haja consenso definitivo, os dados disponíveis apontam a pravastatina como uma alternativa promissora em gestantes com alto risco, reforçando a necessidade de estudos adicionais para confirmar sua segurança.

Palavras-chave: estatinas; gestação; pré-eclâmpsia; pravastatina; rosuvastatina.

ABSTRACT

Preeclampsia is a serious pregnancy-related condition associated with significant maternal and fetal risks. Its pathogenesis involves endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress, and an imbalance in angiogenic factors. Given the limited availability of effective treatments—especially for severe and early-onset cases—there is increasing interest in pharmacological strategies targeting these underlying mechanisms. Statins, widely prescribed for managing lipid disorders, have drawn attention for their additional anti-inflammatory, antioxidant, and pro-angiogenic properties. This study explored the current evidence regarding the safety of statin use during pregnancy. In experimental models, pravastatin showed favorable outcomes, including blood pressure reduction, vascular function improvement, and protection against renal and placental injury, along with an acceptable safety profile. In contrast, findings related to rosuvastatin were more variable, with some data indicating possible adverse effects on fetal development. Clinical studies in humans also suggest that pravastatin may lower the incidence of preeclampsia and preterm birth, improve neonatal outcomes, and present a low risk of adverse effects. Although a definitive consensus is still lacking, available data highlight pravastatin as a potentially safe therapeutic option for high-risk pregnancies, warranting further investigation to confirm its safety.

Keywords: statins; pregnancy; preeclampsia; pravastatin; rosuvastatin.

1.INTRODUÇÃO

A Pré-eclâmpsia afeta entre 10% e 15% das gestações nos Estados Unidos e é responsável por uma parcela significativa da morbimortalidade materna. Em países da América Latina, pode representar mais de 25% dos óbitos maternos (OMS, 1988; Espinoza et al, 2019; CDC, 2019; Hauspurg, Jeyabalan 2020).

A condição é caracterizada por hipertensão arterial após a 20ª semana de gestação, acompanhada de manifestações clínicas como proteinúria, trombocitopenia, alterações hepáticas, complicações neurológicas ou sinais de disfunção uteroplacentária (Brown et al., 2001; Tranquili et al., 2014; Turbeville, Sasser, 2020). Seus efeitos incluem riscos severos, como restrição do crescimento fetal, acidente vascular cerebral e até óbito (Huppertz, 2008; Ghulmiyyah e Sibai, 2012; Bibbins-Domingo et al., 2017).

A origem da PE está fortemente associada à disfunção placentária, que impede a adequada remodelação das artérias espiraladas do útero, processo essencial para garantir adequada perfusão placentária (Robertson, Brosens, Dixon, 1967; Boyd, Hamilton, 1970; Lyall, 2002; Harris et al., 2019; Brosens et al., 2019). A falha nesse processo resulta em hipóxia placentária, aumento do estresse oxidativo e liberação de fatores inflamatórios e antiangiogênicos, como o sFlt-1, que inibe VEGF e PlGF, comprometendo ainda mais a função endotelial (Roberts, Redman, 1993; Redman, Sacks, Sargent, 1999; Staff et al., 2020; Levine et al., 2004; Ahmed et al., 1997; Noori et al., 2010; Venkatesha et al., 2006; Chaiworapongsa et al., 2014; Maynard et al., 2003).

Diante dessa fisiopatologia, as estatinas vêm sendo investigadas como possíveis estratégias terapêuticas, por apresentarem efeitos além da redução do colesterol — como ação anti-inflamatória, antioxidante e pró-angiogênica (Mach et al., 2019; Davignon, 2010; Pedersen, 2010). Elas inibem a enzima HMG-CoA redutase, reduzindo a síntese hepática de colesterol e, conseqüentemente, os níveis de LDL (Corsini et al., 1999; Sehayek et al., 1994; Stancu e Sima, 2001), além de exercerem funções vasodilatadoras, antitrombóticas e anticoagulantes (Esteve-Valverde et al., 2018; Ma'ayeh et al., 2020).

Esses efeitos benéficos são atribuídos, por exemplo, ao aumento da produção de óxido nítrico via elevação da expressão de eNOS (Oesterle e Liao, 2019; Laufs e Liao, 1998), e à modulação da atividade fibrinolítica do músculo liso vascular, promovendo maior expressão de plasminogênio (Bourcier e Libby, 2000; Essig et al., 1998).

Adicionalmente, estatinas hidrofílicas, por apresentarem maior seletividade hepática e baixa penetração em tecidos extra-hepáticos, tendem a atravessar menos a barreira placentária, o que pode representar menor risco de efeitos adversos (Owczarek, Jasińska, Orszulak-Michalak, 2005; Tomaszewski et al., 2011).

Estudos *in vitro* apontam que essas drogas podem reduzir a razão sFlt-1/PlGF, favorecendo a restauração do equilíbrio angiogênico alterado na PE (Cudmore et al., 2007; Brownfoot et al., 2015). No entanto, apesar desses resultados encorajadores, persistem preocupações sobre sua segurança durante a gravidez. Há relatos de possíveis efeitos reprodutivos adversos, como disfunção sexual, ginecomastia e redução na produção de esteroides (Golomb e Evans, 2008; Sokalska et al., 2014; Bustan e Jawad, 2017). Dados em roedores mostram que a rosuvastatina, em certas doses, pode provocar morte materna e malformações fetais (FDA, 2003).

Originalmente, a FDA classificou as estatinas como categoria X, contraindicando seu uso na gestação com base em estudos que evidenciaram riscos teratogênicos, incluindo anomalias esqueléticas e baixo peso ao nascer (Edison e Muenke, 2004; Dostal, Schardein, Anderson, 1994; Chang et al., 2021; Karalis et al., 2016). Contudo, segundo revisão sistemática de Karalis et al. (2016), a maioria dos dados provém de estudos observacionais e relatos de caso, cujos achados são muitas vezes inconclusivos. De fato, evidências recentes não identificaram correlação clara entre o uso de estatinas e a ocorrência de malformações congênitas.

Em 2021, a FDA revisou sua diretriz, flexibilizando a contraindicação anterior, embora mantendo cautela quanto ao uso durante a gestação, já que a inibição da síntese de colesterol e derivados pode impactar negativamente o desenvolvimento fetal (FDA, 2021, 2022). Essa mudança regulatória abre espaço para novos ensaios clínicos que poderão esclarecer de forma mais robusta a segurança e eficácia das estatinas, particularmente na prevenção da pré-eclâmpsia.

A carência de dados definitivos sobre os efeitos neonatais em longo prazo, como destacou a FDA em 2022, enfatiza a importância de mais pesquisas. Neste contexto, o presente estudo visa revisar criticamente as evidências disponíveis sobre o uso de estatinas na gravidez, buscando compreender seu potencial no enfrentamento de complicações obstétricas e avaliar os riscos associados à sua administração, com o objetivo de subsidiar futuras recomendações clínicas e investigações científicas.

2.METODOLOGIA

Este estudo realizou uma revisão da literatura com o intuito de analisar as evidências disponíveis sobre a segurança materna do uso de estatinas durante a gestação. Foram incluídos estudos originais, com delineamento clínico ou experimental, que abordassem a toxicidade materna associada à exposição gestacional às estatinas. Excluíram-se trabalhos que não tratassem de desfechos maternos, focassem em outros hipolipemiantes, não envolvessem exposição durante a gestação ou fossem revisões, relatos de caso, editoriais e cartas. A busca foi realizada na base PubMed com uma estratégia combinada de descritores e operadores booleanos, considerando publicações entre janeiro de 2010 e abril de 2025.

3.RESULTADOS

Pré-eclâmpsia e parto prematuro

Estudos como os de Akbar et al. (2021; 2022) demonstraram que a pravastatina reduziu a incidência de pré-eclâmpsia pré-termo e de parto prematuro, além de melhorar escores de Apgar e reduzir o baixo peso ao nascer. Kupfermanc et al. (2021) observaram maior idade gestacional e peso neonatal em gestantes tratadas com pravastatina, aspirina e heparina. Lefkou et al. (2016; 2020) relataram melhora na resistência das artérias uterinas e prolongamento da gestação. Outros autores, como Mendonza et al. (2021), Jurisic et al. (2021) e Constantine et al. (2016; 2021; 2023), confirmaram benefícios neonatais e segurança do tratamento, incluindo melhores desfechos motores e cognitivos em crianças aos 4,7 anos. Ahmed et al. (2019) relataram prolongamento da gestação, menor morbidade neonatal e ausência de óbitos perinatais com o uso da droga. Em contrapartida, Dobert et al. (2021) não observaram diferença significativa na incidência de PE ou nos biomarcadores.

Função endotelial e óxido nítrico

Akbar et al. (2022) relataram aumento de NO e redução de IL-6 e ET-1, sugerindo efeito anti-inflamatório da pravastatina. Panczel et al. (2019) demonstraram maior atividade da eNOS em placentas com PE, mesmo sob condições adversas. Tan et al. (2024) verificaram aumento de PIGF e LDLR em tecidos placentários. Alwis et al. (2020) confirmaram a redução de sFlt-1 e ET-1, mas sem alteração na VCAM-1.

Angiogênese e biomarcadores

Estudos como os de Pantho et al. (2024) e Kanda et al. (2024) mostraram aumento de VEGF e PIGF e redução de sFlt-1 e sEng com o uso de pravastatina. Tan et al. (2024) e Balan et al. (2017) reforçaram esses achados, embora Brownfoot et al. (2014; 2016) tenham apontado efeitos limitados sobre certos marcadores. Virtanen et al. (2021) identificaram inibição da angiogênese em doses elevadas. Salvi et al. (2024) associaram o uso da droga a aumento de EGFL7 e ativação da via NOTCH1. Por outro lado, Gongooly, Muttukrishna e Jauniaux (2014) não encontraram diferenças relevantes em diversos marcadores angiogênicos.

Efeitos placentares e desenvolvimento fetal

Xavier et al. (2024) relataram melhor invasão trofoblástica em modelos celulares após uso da pravastatina. Tan et al. (2024) observaram melhora na expressão de proteínas placentárias inflamatórias e angiogênicas. Ahmed et al. (2019), Akbar et al. (2021;

2022), e Constantine et al. (2023) relataram melhores escores neonatais, menor morbidade e maior peso ao nascer. Kupferminc et al. (2021) e Lefkou et al. (2016) também apontaram melhores desfechos neonatais.

Segurança

Constantine et al. (2016; 2021) e Dobert et al. (2021) destacaram a segurança materno-fetal, sem aumento de efeitos adversos, malformações ou alterações bioquímicas relevantes. Ahmed et al. (2019) e Tan et al. (2024) confirmaram a passagem placentária da pravastatina, mas com baixa concentração fetal. Santoyo et al. (2023) observaram redução de vesículas extracelulares associadas à ativação inflamatória, sugerindo um perfil anti-inflamatório adicional.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, identificamos evidências provenientes de pesquisas clínicas que apontam a pravastatina como uma potencial opção terapêutica promissora durante a gestação, especialmente no contexto da prevenção e manejo da pré-eclâmpsia. Os dados analisados demonstraram efeitos favoráveis sobre a pressão arterial, função endotelial e equilíbrio angiogênico, além de associações com melhores desfechos neonatais.

A pravastatina, quando administrada de forma controlada em gestantes de alto risco, não esteve associada a aumento significativo de eventos adversos maternos ou fetais, reforçando seu perfil de segurança em estudos humanos. Em contrapartida, outras estatinas, como a rosuvastatina, não foram suficientemente investigadas em ensaios clínicos e permanecem com evidências limitadas ou inconsistentes quanto à segurança gestacional.

Dessa forma, concluímos que a pravastatina se destaca como a candidata mais viável entre as estatinas estudadas em humanos. No entanto, ainda são necessários estudos clínicos com maior número de participantes, acompanhamento a longo prazo e avaliação de desfechos neonatais e do desenvolvimento infantil para que seu uso possa ser recomendado com segurança na prática obstétrica.

6. REFERÊNCIAS

1. AHMED, A. et al. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 127, n. 4, p. 478–488, 1 mar. 2020.
2. BALAN, A. et al. The effects of pravastatin on the normal human placenta: Lessons from ex-vivo models. **PLOS ONE**, v. 12, n. 2, p. e0172174, 15 fev. 2017.
3. DE BARROS, J. W. F. et al. Rosuvastatin exposure in female Wistar rats alters uterine contractility and do not show evident (anti)estrogenic effects. **Drug and chemical toxicology**, v. 45, n. 5, p. 2233–2245, set. 2022.
4. CHIMINI, J. S. et al. Placental nitric oxide formation and endothelium-dependent vasodilation underlie pravastatin effects against angiogenic imbalance, hypertension in pregnancy and intrauterine growth restriction. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 124, n. 4, p. 385–393, 1 abr. 2019.
5. COSTANTINE, M. M.; ANANTH, C. V. The early developments of preeclampsia drugs. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 25, n. 8, p. 867–70, ago. 2016.
6. COSTANTINE, M. M. et al. Long-term neurodevelopmental follow-up of children exposed to pravastatin in utero. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 229, n. 2, p. 153.e1–153.e12, ago. 2023.
7. COSTANTINE, M. Pravastatin to ameliorate early-onset pre-eclampsia: promising but not there yet. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 127, n. 4, p. 489–489, 6 jan. 2020.
8. DÖBERT, M. et al. Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia. **Circulation**, v. 144, n. 9, p. 670–679, 31 ago. 2021.
9. GARRETT, N. et al. Pravastatin therapy during preeclampsia prevents long-term adverse health effects in mice. **JCI insight**, v. 3, n. 8, p. 120147, 19 abr. 2018.
10. KRÄKER, K. et al. Statins Reverse Postpartum Cardiovascular Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 75, n. 1, p. 202–210, 1 jan. 2020.
11. LEITE, GAA. et al. Reproductive outcomes in rat female offspring from male rats co-exposed to rosuvastatin and ascorbic acid during pre-puberty. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues**, v. 81, n. 17, p. 873–892, 6 ago. 2018.
12. LEFKOU, E. et al. Triple therapy with pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism. **Biochemical Pharmacology**, v. 182, p. 114217, dez. 2020.
13. PANTHO, A. F. et al. Pravastatin Protects Cytotrophoblasts from Hyperglycemia-Induced Preeclampsia Phenotype. **Cells**, v. 13, n. 18, p. 1534, Spring 2024.
14. SAAD, A. F. et al. Pravastatin Effects on Placental Prosurvival Molecular Pathways in a Mouse Model of Preeclampsia. **Reproductive sciences**, v. 23, n. 11, p. 1593–1599, 1 nov. 2016.
15. SALVI, S. et al. Effect of Pravastatin on Placental Expression of Epidermal Growth Factor-like Domain 7 in Early-Onset Pre-Eclampsia: A New Potential Mechanism of Action. **Biomedicines**, v. 12, n. 8, p. 1929, 22 ago. 2024.
16. RAMÍREZ SANCHEZ, F. A. et al. Preeclampsia pravastatin early VS late treatment: Effects on oxidative stress and vascular reactivity. **Pregnancy hypertension**, v. 35, p. 96–102, mar. 2024.

17. E SILVA, P. V. et al. Effects of isolated or combined exposure to sibutramine and rosuvastatin on reproductive parameters of adult male rats. **Journal of applied toxicology: JAT**, v. 40, n. 7, p. 947–964, 1 jul. 2020.
18. TAN, L. et al. Statins Prevent the Deleterious Consequences of Placental Chemerin Upregulation in Preeclampsia. **Hypertension**, v. 81, n. 4, p. 861–875, abr. 2024.
19. CRISTAL JESUS TOGHI et al. Pravastatin Prevents Increases in Activity of Metalloproteinase-2 and Oxidative Stress, and Enhances Endothelium-Derived Nitric Oxide-Dependent Vasodilation in Gestational Hypertension. **Antioxidants**, v. 12, n. 4, p. 939–939, 16 abr. 2023.
20. TSUR, A. et al. Pravastatin improves fetal survival in mice with a partial deficiency of heme oxygenase-1. **Placenta**, v. 75, p. 1–8, jan. 2019.
21. WANG, G-J. et al. 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 sciences**, v. 24, n. 24, p. 12955–12962, dez. 2020.
22. YANG, M. et al. Pravastatin alleviates lipopolysaccharide-induced placental TLR4 over-activation and promotes uterine arteriole remodeling without impairing rat fetal development. **The Journal of Biomedical Research**, v. 32, n. 4, p. 288, 2018.
23. CARSON, R. A. et al. Statins impact primary embryonic mouse neural stem cell survival, cell death, and fate through distinct mechanisms. **PloS One**, v. 13, n. 5, p. e0196387, 2018.
24. MULLER, K. S et al. Statin exposure during pregnancy promotes neuromuscular junction alterations in postpartum Wistar rats. **Muscle & nerve**, v. 67, n. 6, p. 537–547, 11 abr. 2023.
25. ALARCON, V. B.; MARIKAWA, Y. Statins inhibit blastocyst formation by preventing geranylgeranylation. **Molecular Human Reproduction**, v. 22, n. 5, p. 350–363, 7 fev. 2016.
26. DOS SANTOS REIS, D. et al. Evaluating the safety profile of rosuvastatin in pregnant Wistar rats: Bridging gaps in reproductive safety data. **Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 135, p. 108920, 2025.
27. AKBAR, M. I. A. et al. INOVASIA Study: A Multicenter Randomized Clinical Trial of Pravastatin to Prevent Preeclampsia in High-Risk Patients. **American Journal of Perinatology**, 15 mar. 2022.
28. AKBAR, M. et al. INOVASIA Study: A Randomized Open Controlled Trial to Evaluate Pravastatin to Prevent Preeclampsia and Its Effects on sFlt1/PIGF Levels. 19 out. 2021.
29. KUPFERMINC, M. J. et al. Pravastatin is useful for prevention of recurrent severe placenta-mediated complications – a pilot study. v. 35, n. 25, p. 8055–8061, 21 jun. 2021.
30. MENDOZA, M. et al. Evaluating the Effect of Pravastatin in Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Nonrandomized and Historically Controlled Pilot Study. **American Journal of Perinatology**, v. 38, n. 14, p. 1472–1479, 1 dez. 2021.
31. JURISIC, A. et al. Pravastatin plus L-arginine prevents adverse pregnancy outcomes in women with uteroplacental vascular dysfunction. **Vascular Pharmacology**, v. 137, p. 106824, abr. 2021.

32. PÁNCZÉL, Z. et al. Pravastatin induces NO synthesis by enhancing microsomal arginine uptake in healthy and preeclamptic placentas. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 19, n. 1, p. 426, 2019.
33. DE ALWIS, N. et al. Pravastatin as the statin of choice for reducing pre-eclampsia-associated endothelial dysfunction. **Pregnancy Hypertension**, v. 20, p. 83–91, 1 abr. 2020.
34. KANDA, M. et al. The Effects of Low Concentrations of Pravastatin on Placental Cells. **Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)**, v. 31, n. 10, p. 3139–3147, out. 2024.
35. VIRTANEN, A. et al. Angiogenic Effect of Pravastatin Alone and with Sera from Healthy and Complicated Pregnancies Studied by in vitro Vasculogenesis/Angiogenesis Assay. **Journal of vascular research**, v. 58, n. 3, p. 139–147, 2021.
36. SANTOYO, J. M. et al. Pravastatin reduces plasma levels of extracellular vesicles in pregnancies at high risk of term preeclampsia. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1166123, 2023.
37. RAJA XAVIER, J. P. et al. Excessive endometrial PIGF- Rac1 signalling underlies endometrial cell stiffness linked to pre-eclampsia. **Communications biology**, v. 7, n. 1, p. 530, abr. 2024.
38. PÁNCZÉL, Z. et al. Effect of pravastatin on tetrahydrobiopterin-sensitive and -resistant NO synthase activity of preeclamptic placentas. **Orvosi hetilap**, v. 161, n. 10, p. 389–395, mar. 2020.
39. BROWNFOOT, F. C. et al. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. v. 16, n. 1, 20 maio 2016.
40. FRUCI, S. et al. Pravastatin for severe preeclampsia with growth restriction: Placental findings and infant follow-up. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology/European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology**, v. 283, p. 37–42, 1 abr. 2023.
41. LEITE, G. A. A. et al. Lower sperm quality and testicular and epididymal structural impairment in adult rats exposed to rosuvastatin during prepuberty. **Journal of Applied Toxicology**, v. 38, n. 6, p. 914–929, 19 fev. 2018.
42. COSTANTINE, M. M. et al. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 225, n. 6, p. 666.e1–666.e15, dez. 2021.
43. MUHAMMAD et al. Pravastatin suppresses inflammatory cytokines and endothelial activation in patients at risk of developing preeclampsia: INOVASIA study. **Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine**, v. 35, n. 25, p. 5375–5382, 31 jan. 2021.
44. KEPLEY, J. M.; BATES, K.; MOHIUDDIN, S. S. **Physiology, Maternal Changes**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539766/>>.
45. HAUSPURG, A.; JEYABALAN, A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 226, n. 2, 6 jul. 2021.
46. Dados sobre complicações na gravidez | Gravidez | Saúde materna e infantil | CDC. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-complications-data.htm#>

47. TURBEVILLE, H. R.; SASSER, J. M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 318, n. 6, p. 1315–1326, 1 jun. 2020.
48. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. Classificação e diagnóstico dos distúrbios hipertensivos da gravidez: declaração da Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 20: IX–XIV, 2001. doi: 10.3109/10641950109152635.
49. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. Classificação, diagnóstico e tratamento dos distúrbios hipertensivos da gravidez: uma declaração revisada do ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 4: 97–104, 2014. doi: 10.1016/j.preghy.2014.02.001.
50. BIBBINS-DOMINGO, K. et al. Screening for Preeclampsia. **JAMA**, v. 317, n. 16, p. 1661, 25 abr. 2017.
51. Organização Mundial da Saúde. Variação geográfica na incidência de hipertensão na gravidez. Organização Mundial da Saúde. Estudo Colaborativo Internacional sobre Distúrbios Hipertensivos da Gravidez. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(1):80–3.
52. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. Boletim de Práticas ACOG nº 202: Hipertensão Gestacional e Pré-eclâmpsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e1–25.
53. HUPPERTZ, B. Placental Origins of Preeclampsia. **Hypertension**, v. 51, n. 4, p. 970–975, abr. 2008.
54. GHULMIYYAH, L.; SIBAI, B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. **Seminars in Perinatology**, v. 36, n. 1, p. 56–59, 1 fev. 2012.
55. Robertson, WB · Brosens, I. · Dixon, HG **A resposta patológica dos vasos do leito placentário à gravidez hipertensiva** *J Pathol Bacteriol*. 1967; **93** :581-592
56. BOYD, J. D.; HAMILTON, W. J. **The Human Placenta**. [s.l: s.n.].
57. Lyall, F. **O leito placentário humano revisitado** *Placenta*. 2002; **23** :555-562
58. HARRIS, L. K. et al. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 221, n. 5, p. 457–469, nov. 2019.
59. ROBERTS, J. M.; REDMAN, C. W. G. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. **The Lancet**, v. 341, n. 8858, p. 1447–1451, jun. 1993.
60. STAFF, A. C. et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 0, n. 0, 20 set. 2020.
61. REDMAN, C. W. G.; SACKS, G. P.; SARGENT, I. L. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 180, n. 2, p. 499–506, fev. 1999.
62. BURTON, G. J. et al. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. **Placenta**, v. 30, n. 6, p. 473–482, jun. 2009.
63. REDMAN, C. W.; SARGENT, I. L.; STAFF, A. C. IFPA Senior Award Lecture: Making sense of pre-eclampsia – Two placental causes of preeclampsia? **Placenta**, v. 35, p. S20–S25, fev. 2014.

64. REDMAN, C. W. G.; STAFF, A. C. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 213, n. 4, p. S9.e1–S9.e4, out. 2015.
65. BROSENS, I. et al. The placental bed vascular pathology revisited: a risk indicator for cardiovascular disease. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 32, n. 9, p. 1556–1564, 4 dez. 2017.
66. NOORI, M. et al. Prospective Study of Placental Angiogenic Factors and Maternal Vascular Function Before and After Preeclampsia and Gestational Hypertension. **Circulation**, v. 122, n. 5, p. 478–487, 3 ago. 2010.
67. LEVINE, R. J. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. **The New England journal of medicine**, v. 350, n. 7, p. 672–83, 2004.
68. Ahmed A, Dunk C, Kniss D, Wilkes M. Papel do receptor VEGF-1 (Flt-1) na mediação da liberação de óxido nítrico dependente de cálcio e na limitação da síntese de DNA em células trofoblásticas humanas. *Lab Invest* 1997;76:779–91.
69. VENKATESHA, S. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. **Nature Medicine**, v. 12, n. 6, p. 642–649, 1 jun. 2006.
70. MAYNARD, S. E. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 5, p. 649–658, 1 mar. 2003.
71. CHAIWORAPONGSA, T. et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. **Nature Reviews Nephrology**, v. 10, n. 8, p. 466–480, 8 jul. 2014.
72. MACH, F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. **European Heart Journal**, v. 41, n. 1, 31 ago. 2019. MORTENSEN, M. B. et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 11, n. 2, p. 221–230, fev. 2018.
73. PEDERSEN, T. R. Pleiotropic Effects of Statins. **American Journal Cardiovascular Drugs**, v. 10, p. 10–17, dez. 2010.
74. MA'AYEH, M. et al. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. **Current Hypertension Reports**, v. 22, n. 2, fev. 2020.
75. ESTEVE-VALVERDE, E. et al. Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 73, n. 1, p. 40–55, jan. 2018.
76. CORSINI, A. et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 84, n. 3, p. 413–428, 1 dez. 1999.
77. SEHAYEK, E. et al. Enhanced cellular metabolism of very low density lipoprotein by simvastatin. A novel mechanism of action of HMG-CoA reductase inhibitors. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 24, n. 3, p. 173–178, mar. 1994.
78. STANCU, C.; SIMA, A. Statins: Mechanism of Action and Effects. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 5, n. 4, p. 378–387, out. 2001.
79. OESTERLE, A.; LIAO, J. K. The Pleiotropic Effects of Statins – From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. **Current Vascular Pharmacology**, v. 17, n. 3, p. 222–232, 26 fev. 2019.
80. LAUFS, U.; LIAO, J. K. Post-transcriptional Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase mRNA Stability by Rho GTPase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 37, p. 24266–24271, 11 set. 1998.

81. ESSIG, M. et al. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Increase Fibrinolytic Activity in Rat Aortic Endothelial Cells. v. 83, n. 7, p. 683–690, 5 out. 1998.
82. BOURCIER, T.; LIBBY, P. HMG CoA Reductase Inhibitors Reduce Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression by Human Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 20, n. 2, p. 556–562, fev. 2000.
83. OWCZAREK, J.; JASIŃSKA, M.; ORSZULAK-MICHALAK, D. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. **Pharmacological reports: PR**, v. 57, n. 1, p. 23–34, 2005.
84. CUDMORE, M. et al. Negative Regulation of Soluble Flt-1 and Soluble Endoglin Release by Heme Oxygenase-1. **Circulation**, v. 115, n. 13, p. 1789–1797, 3 abr. 2007.
85. BROWNFOOT, F. C. et al. Effects of Pravastatin on Human Placenta, Endothelium, and Women With Severe Preeclampsia. **Hypertension**, v. 66, n. 3, p. 687–697, set. 2015.
86. KARALIS, D. G. et al. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 10, n. 5, p. 1081–1090, set. 2016.
87. ASAAD BUSTAN; JAWAD, A. The Effect of Two Types of Statins (Rosuvastatin and Atorvastatin) on the Fertility of Male and Female Mice. **British Journal of Medicine and Medical Research**, v. 19, n. 12, p. 1–11, 10 jan. 2017.
88. GOLOMB, B. A.; EVANS, M. A. Statin Adverse Effects. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 8, n. 6, p. 373–418, 2008.
89. **Drug Approval Package: Crestor (Rosuvastatin Calcium) NDA #021366.** Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-366_Crestor.cfm>.
90. SOKALSKA, A. et al. Comparison of Effects of Different Statins on Growth and Steroidogenesis of Rat Ovarian Theca-Interstitial Cells¹. **Biology of Reproduction**, v. 90, n. 2, 1 fev. 2014.