

COMO CONDUZIR COM SEGURANÇA FARMACOLÓGICA DISLIPIDEMIA NA GESTAÇÃO

Data de aceite: 01/09/2023

Anna Victoria de Vasconcelos

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0000-0001-9585-4874>

Erika Regina da Silva Moraes

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0009-0003-7047-6055>

José Carlos Gomes Patriota Neto

Discente de medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Pinheiro-MA, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-2468-9589>

Carlos Daniel Lobato da Costa

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0000-0000-0002-7401>

Layanna Timoteo dos Santos

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0000-0003-0077-7541>

Larissa Nahilda Rebouças Coares

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0000-0003-1152-1656>

Carlos Benjamim Lino Moraes Dias

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0009-0004-3482-9105>

Anna Clara Melo do Nascimento

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0000-0002-6836-018X>

Rodrigo Guimarães Vieira de Carvalho

Docente da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cardiologia SBC-AMB
<https://orcid.org/0009-0002-9608-1783>

Carlos Alberto Alves Dias Filho

Discente de medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Pinheiro-MA, Brasil
Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Brasil
Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício – LACORE (UFMA), São Luís, Brasil
Docente da Faculdade Santa Luzia- Santa Inês - MA
Docente da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
Laboratório de Adaptações Cardiorrenais ao Exercício Físico - LACE
<https://orcid.org/0000-0003-1181-6411>

1 | FISIOPATOLOGIA DA DISLIPIDEMIA

A dislipidemia é uma condição caracterizada por alterações dos níveis de lipídios como colesterol e triglicerídeos no sangue (NASCIMENTO, 2016). Sua fisiopatologia está relacionada a um desequilíbrio no metabolismo dos lipídios, que resulta em concentrações elevadas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e baixas concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (GRUNDY, 2018).

A dislipidemia possui causas multifatoriais, entre elas incluem fatores genéticos, estilo de vida, dieta inadequada, obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus e outras condições metabólicas. Esses fatores podem afetar a síntese, o transporte e o metabolismo dos lipídios, resultando em uma disfunção no equilíbrio lipídico (FERENCE et al., 2017).

Para entender melhor sobre a fisiopatologia e a classificação das dislipidemias, é importante destacar as lipoproteínas envolvidas e suas principais composições. Dentre elas, existem os quilomícrons, compostos por triglicerídeos dietéticos, sendo o de maior diâmetro, o VLDL, que é composto por triglicerídeos endógenos, o IDL composto por triglicerídeos, e os mais conhecidos, LDL e HDL (BANDEIRA, 2011).

A principal via fisiopatológica envolvida na dislipidemia é o metabolismo do colesterol. O colesterol é sintetizado principalmente no fígado e absorvido através da dieta. Ele é transportado no sangue pelas lipoproteínas, como as LDL e as HDL. As LDL são responsáveis por transportar o colesterol do fígado para os tecidos periféricos, enquanto as HDL são responsáveis por remover o excesso de colesterol dos tecidos e transportá-lo de volta ao fígado para eliminação (ROSENSEN et al., 2012).

Nesse sentido, quando os níveis de LDL estão acima do normal ou possuem uma composição alterada, o colesterol pode se acumular nas paredes dos vasos sanguíneos, formando placas de aterosclerose, colaborando para a ideia de que as dislipidemias contribuem para um aumento de duas a quatro vezes para o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) (DE ALMEIDA, 2007).

Ademais, as dislipidemias podem ser classificadas em hiperlipidemias (níveis elevados de lipoproteínas) e hipolipidemias (níveis plasmáticos de lipoproteínas baixas), além de que ambas podem ter causas primárias (distúrbio lipídico é de origem genética) ou secundárias (decorrente de estilo de vida inadequado) (FALUDI, 2017).

2 | CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS

As dislipidemias que variam de acordo com a fração alterada, como a hipercolesterolemia isolada, a hipertrigliceridemia isolada, a hiperlipidemia mista e o HDL-c baixo (FALUDI, 2017).

A hipercolesterolemia isolada apresenta-se quando o paciente possui somente uma elevação dos níveis de colesterol LDL-c a valores ≥ 160 mg/dL. Na hipertrigliceridemia isolada ocorre quando há uma elevação isolada de triglicérides para valores ≥ 150 mg/dL

ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum. No distúrbio de hiperlipidemia mista os valores ultrapassam os referenciais da hipercolesterolemia isolada e hipertrigliceridemia isolada. Por último, o HDL-c baixo, que ocorre quando os níveis de HDL-c estão < 40 mg/dL em homens e 50 mg/dL em mulheres, podendo ocorrer isolado ou em associação com os demais distúrbios (FALUDI, 2017).

A hipercolesterolemia pode ser primária, secundária (quando tem relação com outra doença) ou multifatorial, sendo a primária decorrente de causas genéticas ou idiopáticas, ou seja, nem toda hipercolesterolemia primária é genética (HEGELE et al., 2014). Já a secundária, é associada ao distúrbio ou condição existente, como gravidez, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, colestase, anorexia nervosa, além da ingestão de gordura saturada ou uso de drogas que favoreçam o aumento do colesterol. Todos esses distúrbios levam ao aumento da concentração de LDLc $> 20\%$. Sendo assim, é necessário tratar a causa subjacente para melhorar a dislipidemia, porém, se persistir, deve-se avaliar o caso novamente, para reclassificar como doença principal (NAKAI et al., 2016; KOTWAL et al., 2020; GOLDBERG et al., 2021).

Outro grupo de fatores também podem levar ao desenvolvimento de hipercolesterolemia, chamados de promotores, estando entre eles a obesidade, sobrepeso, síndrome metabólica, pré-diabetes ou diabetes, dieta rica em gorduras saturada, ingestão de álcool maior que 30 g/dia, doença renal com GFR < 30 mL/min, além do uso de medicamentos como estrogênios, diuréticos tiazídicos, corticosteróides, retinóides, antipsicóticos atípicos, entre outros. Esses fatores não necessariamente causam a hipercolesterolemia, mas são suficientes para deixar suscetíveis clinicamente à apresentarem níveis elevados de colesterol (LACLAUSTRA et al., 2018).

A hipertrigliceridemia grave ocorre mais frequentemente no terceiro trimestre da gestação, no entanto, é pouco comum. Ela se apresenta principalmente em pacientes que apresentam anormalidades genéticas como hiperlipidemia e hipertrigliceridemia familiar, no entanto, também pode ser secundária, ou seja, se apresentar diante de uma doença ou condição subjacente, como triglicérides alto, obesidade, hipotireoidismo, diabetes mellitus descompensado, nefropatia crônica, etilismo e uso de medicamentos (WONG B., 2015; FALUDI et al., 2017).

Vale ressaltar que os altos níveis de triglicérides (TGL) estão ligeiramente relacionados à baixa concentração de HDL e altos de LDL (CAO et al., 2018). A identificação precoce de pacientes mulheres com risco de hipertrigliceridemia gestacional é importante e o ideal é que ocorra na fase pré-concepcional, sendo necessário a solicitação de um lipidograma antes da gravidez, caso não seja possível, deve ser solicitado o quanto antes (CRUCIAT G., et al., 2020).

O uso de hipolipemiantes durante a gestação requer um cuidado, isto porque as estatinas 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase inibidoras são lipofílicas e utilizadas para a redução da concentração de colesterol total, apolipoproteína B,

triglicérides, LDL, no entanto, esse efeito afeta a síntese de colesterol do feto na placenta. As estatinas contra indicadas são atorvastatina, sinvastatina, cerivastatina, fluvastatina, genfibrosila, lovastatina e pravastatina (RANG H., 2007; BRIGGS G., 2008).

Os fibratos são utilizados para a redução de 40% a 60% de TGL e aumento nos níveis de HDL. Durante a gravidez, seu uso deve ser utilizado avaliando o risco e benefício, porém, embora haja poucos casos que apresentem efeitos ruins ao organismo materno-fetal, seu uso é mais indicado em casos de hipertrigliceridemia grave (BASAR et al., 2013; ECHEVERRÍA et al., 2020).

Outro ponto importante, é a dislipidemia do HDL-c, provocada por um baixo teor de lipoproteína de alta densidade no sangue. Lembrando que o HDL-c é conhecido como o “colesterol bom” por seu papel na prevenção de diversas doenças cardiovasculares

Várias causas podem contribuir para a dislipidemia do HDL-c. Fatores genéticos desempenham um papel importante, pois certas variantes genéticas podem afetar a síntese, a secreção e o metabolismo do HDL-c (MILLER, 2014).

Além disso, fatores relacionados ao estilo de vida também podem influenciar os níveis de HDL-c, como uma dieta rica em gorduras saturadas, trans e carboidratos refinados, bem como o consumo excessivo de álcool, estão associados a níveis reduzidos de HDL-c. O tabagismo, a obesidade, a falta de atividade física e certas doenças, como diabetes tipo 2, síndrome metabólica e doença renal crônica, também podem contribuir para a dislipidemia do HDL-c (TOTH, 2005).

O HDL-c é importante pois desempenha várias funções ateroprotetoras, como a remoção do excesso de colesterol dos tecidos periféricos e seu transporte de volta ao fígado para eliminação. Ademais, o HDL-c exerce propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antitrombóticas, que contribuem para a saúde cardiovascular (BARTER, 2004).

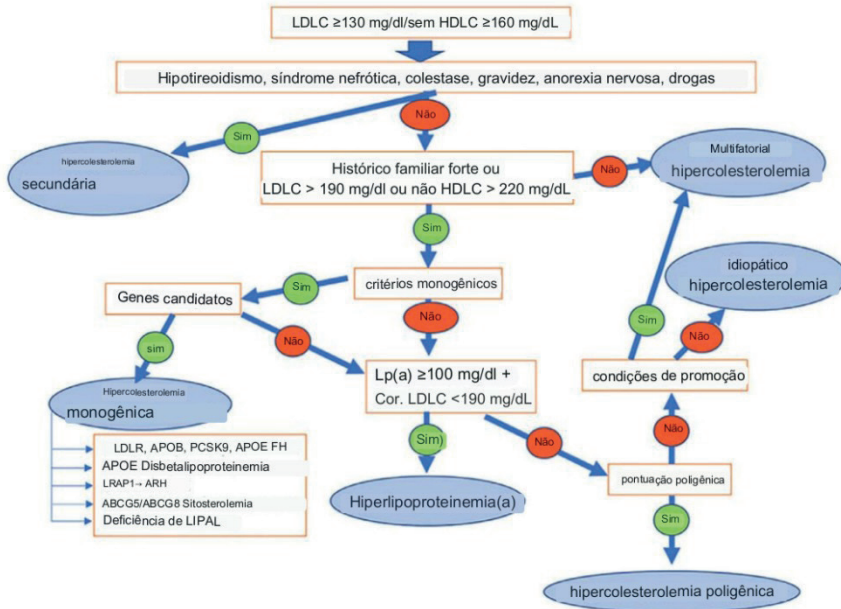


Figura 1: Diagnóstico e classificação da hipercolesterolemia

Fonte: CIVEIRA, Fernando et al. A mechanism based operational definition and classification of hypercholesterolemia. **Journal of Clinical Lipidology**, 2022.

3 I DURANTE A GESTAÇÃO

A dislipidemia em gestantes é uma condição caracterizada por alterações nos níveis de lipídios, como colesterol e triglicérides, durante a gravidez. Sua fisiopatologia está relacionada a múltiplos fatores, incluindo alterações hormonais, metabolismo lipídico materno e demandas metabólicas do feto em desenvolvimento (BARTELS et al., 2012).

Durante a gestação, ocorrem mudanças fisiológicas que afetam o metabolismo dos lipídios. O colesterol é sintetizado principalmente no fígado e absorvido através da dieta. Ele é transportado no sangue por lipoproteínas, como as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e as lipoproteínas de alta densidade (HDL) (BARTELS et al., 2012).

As LDL são responsáveis por transportar o colesterol do fígado para os tecidos periféricos, enquanto as HDL são responsáveis por remover o excesso de colesterol dos tecidos e transportá-lo de volta ao fígado para eliminação. Durante a gravidez, os níveis de lipídios podem aumentar devido a alterações hormonais e às necessidades do feto em crescimento (BARTELS et al., 2012).

No entanto, em algumas gestantes, ocorrem desequilíbrios no metabolismo dos lipídios, resultando em concentrações elevadas de LDL e triglicérides, e baixas concentrações de HDL. Isso pode levar ao desenvolvimento de dislipidemia durante a gestação. Fatores como obesidade, diabetes mellitus gestacional, dieta inadequada

e sedentarismo também podem contribuir para o desenvolvimento da dislipidemia em gestantes (BASAR et al., 2013; CAO et al., 2018).

Os parâmetros lipídicos na gestação como colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína colesterol de baixa densidade (LDL-c) e lipoproteína colesterol de alta densidade tem um aumento na concentração a partir da 12^a semana de gestação e continuam a crescer após o 2^o e 3^o trimestre de gestação (HUSAIN et al., 2008; GHIO et al., 2011; BARTELS et al., 2012).

É importante realizar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da dislipidemia em gestantes. O controle dos níveis lipídicos durante a gravidez pode ser feito por meio de intervenções dietéticas, exercícios físicos e, em alguns casos selecionados, uso de medicamentos. O acompanhamento médico regular e a orientação adequada são essenciais para minimizar os riscos para a mãe e para o feto (BASAR et al., 2013; CAO et al., 2018).

4 | IMPORTÂNCIA DA DISLIPIDEMIA EM GESTANTES

Durante o período gestacional, ocorrem alterações metabólicas fisiológicas que afetam o perfil lipídico materno, podendo levar ao desenvolvimento ou agravamento da dislipidemia. Durante a gravidez, a mãe pode ter uma elevação do apetite (hiperfagia), aumento dos estoques de gordura, dislipidemia e hiperglicemia que favorece a nutrição do feto (FEITOSA, 2017).

Além disso, a dislipidemia durante a gravidez está associada a um maior risco de complicações obstétricas, como parto prematuro, restrição de crescimento fetal e síndrome de pré-eclâmpsia, podendo ter também consequências negativas para o feto. Estudos sugerem que a dislipidemia durante a gestação está associada a um maior risco de desenvolvimento de distúrbios metabólicos, como resistência à insulina, intolerância à glicose e obesidade na vida posterior (NASCIMENTO, 2016).

Observa-se também, que níveis elevados de LDL, colesterol total, triglicerídeos e menor concentração de HDL estão associados ao maior risco de prematuridade, sendo essa uma das principais causas de morte em crianças menores de 5 anos de idade (JIANG, 2017).

Ademais, exposição fetal a lipídios anormais pode afetar negativamente a programação metabólica e o desenvolvimento cardiovascular do feto. Em estudo realizado com ratas e suas proles expostas a dietas hiperlipídicas durante a gestação, observou-se que sua prole teve distúrbios no metabolismo glicídico, lipídico e hipertensão arterial aos 60 dias de idade (VIDAL-SANTOS et al., 2017). Além disso, foi feito um estudo que expôs ratas ao álcool durante o pré-natal, constatando uma resistência insulínica na prole, revelando uma grande influência da alimentação e consumo materno na saúde dos descendentes (LEE, 2015).

Portanto, a detecção e o tratamento adequado da dislipidemia em gestantes são de extrema importância. O controle dos níveis lipídicos durante a gravidez por meio de intervenções dietéticas, exercícios físicos e, em alguns casos selecionados, uso de

medicamentos, podem ajudar a minimizar os riscos para a mãe e para o feto (ARAÚJO, 2017).

Nesse contexto, o Sistema Único de Saúde (SUS) garante o direito ao pré-natal de qualidade para todas gestantes, promovendo melhores condições de vida e nutrição para a grávida e para o feto. Assim, o acompanhamento pré-natal regular é de extrema importância para a nutrição fetal, principalmente no rastreamento de distúrbios metabólicos, devendo ser feita a avaliação do perfil lipídico materno, permitindo uma intervenção precoce e um cuidado adequado durante toda a gestação (FRÓIS, 2022).

Logo, a dislipidemia em gestantes representa uma preocupação significativa devido aos riscos potenciais para a saúde materna e fetal, podendo levar a riscos de aumento da morbimortalidade neonatal. O diagnóstico precoce, a conscientização sobre a importância do controle lipídico e a implementação de estratégias terapêuticas adequadas são fundamentais para otimizar os resultados maternos e neonatais durante a gestação (FRÓIS, 2022).

Vale ressaltar ainda, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como cânceres, doenças cardiovasculares, diabetes e doenças respiratórias crônicas, que possuem elevadas prevalências, sendo responsáveis por altas taxas de morbimortalidade no Brasil. Reforça-se ainda, o impacto duplo dessas DCNT quando acomete gestantes, tendo em vista que pode gerar prejuízos para a gestante como para o feto (FRÓIS, 2022).

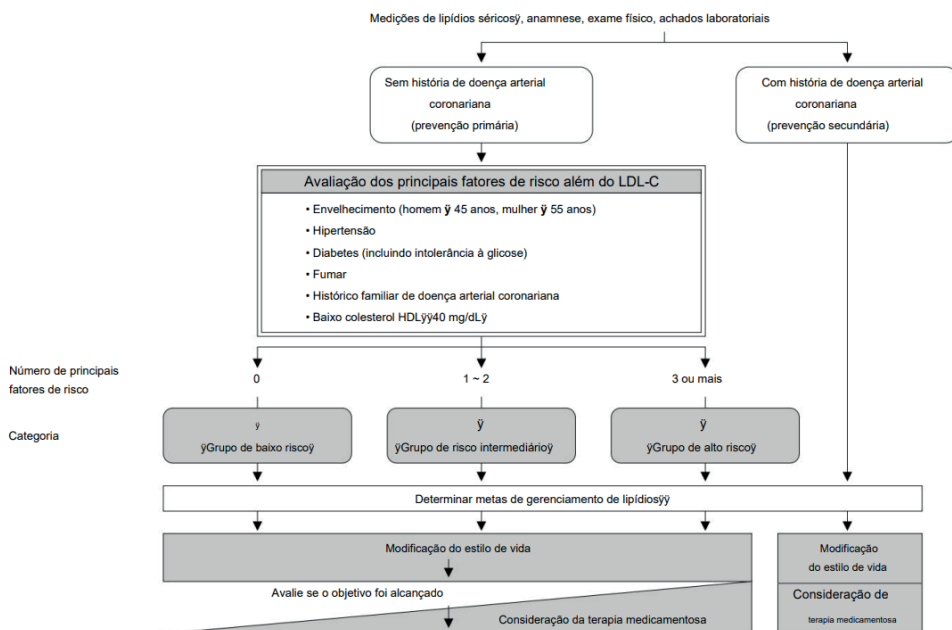


Figura 2: Diagnóstico e prevenção de doenças cardiovasculares ateroscleróticas para japoneses.

Fonte: TERAMOTO, T. et al. Goals of Dyslipidemia Management Executive Summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS), v. 14, n. 5, p. 209-212, 2007.

5 | IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL E DE UMA DIETA EQUILIBRADA DURANTE A GESTAÇÃO

Na gravidez ocorre adequações fisiológicas no organismo materno devido ao desenvolvimento fetal, desse modo, acontecerá um aumento nas necessidades nutricionais. Assim, uma alimentação adequada é imprescindível para a aquisição eficiente de nutrientes (FERNANDES et al., 2019).

Durante o período gestacional, o feto e a mãe estão suscetíveis a problemas de saúde, o que pode tornar a gravidez um período arriscado caso a nutrição não seja adequada, em que pode ter como consequências incluindo eclampsia, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, hemorragias e até óbito. Logo, o estado nutricional da gestante é imprescindível para uma gravidez saudável, haja visto que, se realizada de forma inadequada pode ter impactos negativos sobre a mãe e as características clínicas do bebê. Devido a essas razões, é fundamental conhecer a nutrição voltada para a saúde gestacional (FERNANDES et al., 2019).

O baixo peso ao nascer é consequência de uma dieta com ingesta elevada de alimentos e bebidas ricos em açúcar refinado, e também um consumo reduzido de minerais e vitaminas. No entanto, o consumo eficaz de carboidratos integrais e micronutrientes pode diminuir esse efeito. A ingesta de peixe durante o pré-natal também está relacionada a prevenção do retardo do crescimento intra-uterino (RM et al., 2021). Os peixes possuem o ácido graxo ômega-3 que funciona para o bom desenvolvimento do cérebro e retina, a alta concentração dessa gordura na mãe auxilia no desenvolvimento neuronal e plasticidade, formação de segundos mensageiros e sinalização mediada por receptores (DANIELEWICZ et al., 2017). A deficiência de nutrientes na gestação que retardam o crescimento intra-uterino podem provocar a alteração da expressão de genes, que causa déficit na programação normal do desenvolvimento de tecidos e órgãos. Desse modo, o feto se adapta a escassez de nutrientes e pode ter problema para consumir a variedade de alimentos após o nascimento, o que aumenta a possibilidade de surgimento de doenças cardiovasculares na vida adulta (RM et al., 2021).

Na dieta da gestante existem indicações específicas sobre a ingestão de nutrientes. A organização mundial da saúde fornece um documento acerca de recomendações e intervenções que devem ser seguidas durante o pré-natal. O estilo de vida saudável e ser ativa fisicamente são medidas de prevenção do ganho de peso gestacional. Deve ser realizada o consumo equilibrado de proteína e energia na população que carece de nutrientes, como forma de prevenção de natimortos. Suplementos de ferro e folato são prescritos na dieta da grávida de modo contínuo. Além disso, é indicado a suplementação de vitamina A em populações que sofrem com a deficiência de vitamina A (DANIELEWICZ et al., 2017).

A assistência pré-natal realizada no Brasil tem como um dos objetivos proporcionar

ações associadas aos hábitos alimentares, a gestante sendo monitorada e acompanhada durante toda a gestação, com o intuito de verificar o ganho de peso, além de promover instruções nutricionais direcionadas ao período gestacional até a amamentação do infante. Logo, ter conhecimento sobre uma alimentação adequada para grávidas é indispensável para uma boa saúde ao longo do pré-natal e término da amamentação (GOMES., 2019).

A dieta no período gestacional tem que ser composta por diferentes tipos de alimentos, sendo utilizado como referência as instruções do guia de alimentação para grávidas, respeitando os hábitos alimentares de cada mulher, com o objetivo de conseguir nutrientes e energia o suficiente para uma gestação saudável. (GOMES et al., 2019)

O monitoramento nutricional é considerado um aspecto de relevância na prevenção de mortalidade e morbidade em grávidas, com consequências positivas sobre a saúde pré-parto e pós-parto, proporcionando uma qualidade de vida na criança e mulher nos anos subsequentes (GOMES et al., 2019). Assim, quando há ingestas de alimentos ricos em lipídeos, ácidos graxos saturados, colesterol e transgêneros aumenta os riscos de desenvolvimento de dislipidemia no período gestacional, se tornando um fator de risco para o surgimento de síndromes metabólicas (CORDEIRO., 2016).

A utilização de hábitos alimentares saudáveis e a terapia nutricional são importantes para o tratamento e prevenção de dislipidemias. Dessa forma, a reeducação alimentar é incluída para a realização desse processo. A introdução de dietas rica em fibras é válida para a diminuição da dislipidemia e promoção da saúde. Haja visto que, as fibras minimizam a absorção de colesterol dietético à nível intestinal, o que proporciona níveis glicêmicos e de colesterol mais controlados (MAIA et al., 2013). Uma dieta em que não existe equilíbrio nutricional, com poucas fibras, nutrientes e vitamina, e quantidade excessiva de gordura, levam a desnutrição e maior possibilidade de doenças como a obesidade. (CORDEIRO., 2016).

Suplementos dietéticos	TC	HDL-C	LDL-C	TG
Óleo de peixe		▲		▼
Vitamina D	▼		▼	▼
Chá	▼		▼	
Parar de fumar		▲		
Moderação no consumo de álcool		▲		
Exercício		▲		▼

HDL-C, lipoproteína de alta densidade; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade; TC, colesterol total; TG, triglicerídeo.

Tabela 1: Redução e aumento dos níveis dos tipos lipídicos de acordo com as medidas não farmacológicas.

Fonte: adaptado de HUANG *et al.*, 2022.

6 | RESTRIÇÃO GORDURA SATURADA, GORDURA TRANS E COLESTEROL

A realização de dieta com pouca gordura saturada diminui os séricos níveis de colesterol e também reduz a incidência de problemas cardiovasculares. Um estudo realizado no Oslo diet-Heart, relatou a menor incidência de acontecidos em pacientes que praticaram uma dieta com pouca gordura saturada e colesterol e rica em poli-insaturadas depois de um infarto do miocárdio. Nos estudos observacionais realizados a partir da dieta mediterrânea, fica evidente que o baixo consumo de carne é o segundo fator mais importante na prevenção da dislipidemia, e a relação monoinsaturada/saturada alta sendo o quinto fator para a proteção cardiovascular. Além disso, o modo de preparo dos alimentos contribui para alteração das cadeias de ácidos graxos e colesterol, o que aumenta as concentrações dos mais saturados (SCHERR., 2013).

Vale ressaltar ainda, que o consumo de gordura saturada deve ser menor que 10% da ingestão calórica total, e na presença de hipercolesterolemia o consumo deve ser diminuído para menor que 7% da energia. Normalmente, a ingestão de gordura maior do que 35 a 40% das calorias está relacionada ao consumo aumentado de calorias e gordura saturada. No entanto, a restrição exacerbada de gorduras e óleos pode contribuir para a ingestão ineficiente de vitamina E e de ácidos graxos essenciais, que pode acarretar na diminuição do HDL-C (HUANG et al., 2022).

Ademais, uma das medidas chave de prevenção dietética de doenças cardiovasculares é evitar qualquer consumo de gordura trans. Cerca de 80% do consumo de ácidos graxos trans é advindo da hidrogenação parcial de óleos vegetais. (HUANG et al., 2022). De acordo com os estudos experimentais e clínicos atuais, os ácidos graxos trans culminam em maior risco cardiovascular, por isso devem ser retirados da dieta, pelo fato de induzirem forte lesão aterosclerótica e aumentarem a concentração no plasma e de LDL-C (FALUDI et al., 2017).

Com a ingesta aumentada de carboidratos, colesterol, ácidos graxos, ácidos trans e de excessivas calorias, os níveis de colesterol e triglicerídeos se elevam. Desse modo, a escolha adequada desses itens pode contribuir de modo eficiente para a contenção das dislipidemias (XAVIER et al., 2013).

O alto consumo de ácidos graxos está relacionado com os efeitos deletérios sobre o sistema metabólico e cardiovascular, isso ocorre em razão da sua ação inflamatória e favorecer o aumento do colesterol plasmático. Assim, a troca de ácidos graxos por carboidratos na alimentação pode aumentar as chances de eventos cardiovasculares. No entanto, a troca de ácidos graxos saturados e carboidratos por ácidos graxos poli-insaturados na dieta está relacionado ao menor risco cardiovascular (FALUDI et al., 2017).

Estudos recentes mostraram que o colesterol alimentar tem pouco impacto na mortalidade cardiovascular, em razão disso, as diretrizes internacionais mais atuais sobre dislipidemia e risco cardiovascular mostram que não existe evidências suficientes para

determinar um valor mínimo para o consumo do colesterol (FALUDI et al., 2017).

7 | EXERCÍCIO FÍSICO E SEU BENEFÍCIO PARA O CONTROLE LIPÍDICO

O exercício físico contribui para a melhoria do perfil lipídico no sangue, pressão arterial equilibrada, peso do corpo controlado, mas também proporciona mudanças em fatores de risco (GONDIM., 2021). Existe vários estudos científicos que demonstraram os efeitos benéficos para a saúde através da atividade física (AF). A inatividade de atividade física está relacionada com o predomínio de doenças não transmissíveis. Desse modo, AF é essencial para o bem-estar e saúde da mulher durante o período gestacional, que proporciona efeitos benéficos na saúde de modo geral (RIBEIRO., 2022).

A prática de exercício físico aeróbico no período gestacional de forma equilibrada melhora e mantém a capacidade física e a função cardíaca e pulmonar, além disso, ampliar o bem-estar psicológico e diminuir a possibilidades de comorbidades relacionadas ao sedentarismo (RAMOS et.,2023).

Na gestação as atividades físicas de recreação são seguras na maioria das vezes. Exercícios que podem colocar as grávidas em risco de trauma na região do abdome e quedas não podem ser realizadas. Para a maior parte das mulheres em período gestacional, é recomendado a realização de atividade física de modo moderado por cerca de 30 minutos, 5 a 7 dias por semana (RAMOS et al., 2023).

As concentrações lipídicas em homens e mulheres não gestantes são melhoradas com a realização de atividades físicas de acordo com a American College of Sports Medicine (ACSM). Diminuição de triglicerídeos plasmáticos e aumento da concentração de lipoproteínas de alta densidade são exemplos de melhorias com a pratica de exercícios físicos. Durante o período gestacional existe mudanças no metabolismo lipídico de modo significativo, de modo que a quantidade de triglicerídeos e colesterol no soro ou plasma aumentam cerca de 3 e 1,5 vezes, respectivamente (BARBOSA., 2017).

A realização recorrente de exercício físico diminui os níveis de triglicerídeos, aumenta a concentração de colesterol da HDL (HDL-c), e também favorece alterações na composição química das subtrações, com diminuição da HDL3-c e aumento da HDL2-c. A HDL2-c é a fração que possui menor densidade e tem como função a proteção contra o desenvolvimento de placas de aterosclerose, já a HDL3-c é a fração com maior densidade e mais rica em colesterol esterificado. Desse modo, o metabolismo das lipoproteínas é modificado pela prática de atividade física aeróbia, uma vez que influencia no metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e no transporte reverso do colesterol. Esses ocorridos tem seus efeitos intensificados quando relacionados à dieta com baixa porcentagem de gordura, especialmente as saturadas, redução do peso corporal e diminuição da adiposidade (ACCIOLY et al., 2016).

Um estudo realizado por butler et al. (2004 apud PIVARNIK, 2006) relatou que mulheres

que realizavam atividade física nos tercils mais altos de tempo (>2 h.wk⁻¹) apresentaram concentrações médias de triglicérides menores (-23.6 mg.dL⁻¹) em comparação as mulheres que são inativas fisicamente. Além disso, foi observado diminuição parecida no colesterol total e relações lineares entre as quantidades de medidas de exercício físico para colesterol total e triglicérides. Logo, esses dados constatados pelo estudioso Pirvanik mostraram que a realização de atividade física de modo habitual durante a gravidez pode reduzir a dislipidemia (BARBOSA., 2017).

No presente momento, a atividade física é estimulada e praticada como estratégia para diminuição do excesso de peso, haja visto que o gasto energético é aumentado, reduz o perfil lipídico, faz com que não haja a progressão e desenvolvimento de aterosclerose, é benéfico contra dislipidemia e reduz os riscos de doenças cardiovasculares. (Alvarez et al., 2018).

8 | PAPEL DOS MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA EM GESTANTES

8.1 Avaliação de riscos e benefícios do uso de medicamentos durante a gestação

Consoante o estudo realizado por FRÓIS *et al.* (2022), torna-se difícil identificar e avaliar os riscos da dislipidemia durante a gestação, assim como os riscos da terapia medicamentosa nesse período, devido às poucas orientações direcionadas exclusivamente à gestantes, as quais, como visto, tem o seu organismo fisiologicamente alterado durante a gravidez.

Para adultos, dois critérios são utilizados para classificar a prevalência da dislipidemia. Os “critérios percentis” determinam a dislipidemia quando concentrações de colesterol total (CT), LDL-c e triglicérides (TG) estavam acima do percentil 95 e os níveis de HDL-c abaixo do percentil 5 para a idade gestacional, cujos valores podem ser encontrados abaixo:

Period	TC (mg/dl)	LDLc (mg/dl)	HDLc (mg/dl)	TG (mg/dl)
Out of pregnancy	251	167	34	171
1º Trimestre	277	186	35	175
2º Trimestre	319	217	42	254
3º Trimestre	380	250	40	414

Tabela 2: Percentis 95 para TC, LDLc e TG e 5 para HDLc em mg/dl.

Fonte: adaptado de FEITOSA *et al.*, 2017.

Por outro lado, os critérios da “V Diretriz Brasileira de Dislipidemia” consideram valores elevados quando o CT, LDL-c e TG estão, respectivamente, acima de 200 mg/dL, 160 mg/dL e 150 mg/dL, enquanto o HDL-c está abaixo de 50 mg/d, havendo dislipidemia quando ao menos um de tais valores está alterado. Entretanto, a escolha do médico, ao tratar uma gestante com dislipidemia, pode ser errônea e ineficaz pela falta de padronização de um critério adequado e aceito internacionalmente, visto que ainda não foi estabelecido uma tabela de referência, a cada trimestre, que possa avaliar os riscos e pontos de corte para cada tipo de lipídio. Nesse sentido, em estudos realizados, a taxa de ocorrência de dislipidemia, conforme os valores determinados pela V Diretriz Brasileira para Dislipidemia em adultos apresentou uma taxa maior do que a prevalência apresentada pelo critério percentil, mesmo que esse resultado não tivesse evidência de que tal diferença significasse uma maior associação com doenças graves (FEITOSA *et al.*, 2017). Dessa maneira, um critério definido para a estratificação de risco que retrate a realidade específica e exclusiva da dislipidemia gestacional ainda não foi bem estabelecida.

A avaliação do perfil lipídico não faz parte da rotina pré-natal no Sistema Único de Saúde, devido à natureza fisiológica do aumento das taxas lipídicas durante a gravidez. Todavia, valores aterogênicos de perfil lipídico materno, cada vez mais, têm sido associados à morbidade e mortalidade perinatal, parto prematuro, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional; outrossim, estrias gordurosas em aorta de fetos de mães com dislipidemia foram identificadas, podendo ser indicativo de risco de aterosclerose em futuras gerações. Desse modo, a análise do perfil lipídico, antes da concepção, permite apresentar métodos de abordagem que possam prevenir o efeito da dislipidemia gestacional, caso haja uma continuidade durante o período gravídico e o pós-parto (ÁVILA *et al.*, 2020; SALIU *et al.*, 2021).

No tocante ao monitoramento durante o uso de medicamentos, deve ser realizado, no mínimo, a cada trimestre ou a cada 6 semanas do início do tratamento. O perfil lipídico deve ser realizado antes da concepção e a cada trimestre em mulheres com hipercolesterolemia familiar homocigótica. Como biomarcador para isquemia cardíaca, o peptídeo natriurético cerebral N-terminal pro-brain (NT-proBNP) também tem sido útil como avaliador (WILD; WEEDIN; WILSON, 2015).

9 | SEGURANÇA DAS ESTATINAS DURANTE A GRAVIDEZ

A estatina se propõe a reduzir os níveis de colesterol LDL produzidos pelo fígado e existentes no sangue, de triglicérides, além de outros benefícios, como diminuir o risco de ataque cardíaco e derrame para pessoas com doença cardíaca ou fatores de risco associados. Nesse sentido, os principais exemplares dessa classe medicamentosa são a atorvastatina, a fluvastatina, a lovastatina, a pitavastatina, a pravastatina, a rosuvastatina e a sinvastatina (figura 1) (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2021). Contudo, o

uso da estatina durante a gestação ainda levanta alguns questionamentos, devidos às evidências relacionadas a malformações esqueléticas e desenvolvimento de toxicidade durante o período gravídico (RUSSI, 2015). O mecanismo de ação das estatinas tem como fundamento inicial a semelhança estrutural com a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), a qual pertence à via metabólica do mevalonato, que produz o colesterol. As estatinas se ligam ao sítio ativo da HMG-CoA redutase (HMGCR), de forma competitiva, impedindo que o HMG-CoA se converta em ácido mevalônico, essencial para a formação do colesterol (FAUBION *et al.*, 2019). Dentro da célula, a redução do colesterol estimula a expressão do receptor de LDL (LDLR) na superfície dos hepatócitos, aumentando a recepção de LDL do sangue, o que reduz a quantidade de tal lipoproteína no plasma sanguíneo, bem como outras lipoproteínas contendo a apolipoproteína primária do LDL (ApoB) - a qual permite a entrada de LDL nas células, facilitando a ligação do LDL aos receptores celulares - e partículas ricas em triglicerídeos (TG) (SOCIETIES *et al.*, 2019). Abaixo, está exemplificada a ação da estatina em cada local de atividade:

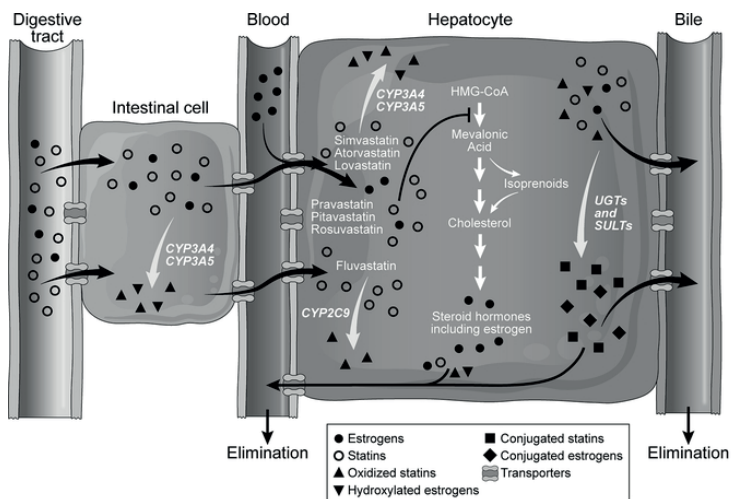


Figura 3: Mecanismo de Ação das Estatinas.

Ao serem ingeridas de forma oral (círculos abertos), as estatinas entram nas células intestinais de forma passiva ou por transporte ativo. A simvastatina, atorvastatina e lovastatina podem ser oxidadas pelas enzimas CYP3A4/5 (triângulos) dentro de tais células, sendo, logo após, transportadas pela corrente sanguínea para os hepatócitos. O ATP1B1 é um dos vários transportadores responsáveis pela captação hepática de estatinas. No fígado, as estatinas ligam-se competitivamente ao sítio ativo da HMG-CoA redutase, inibindo a conversão de HMG-CoA em ácido mevalônico (representado pela seta de ponta romba), que é um passo inicial na via de síntese do colesterol (mostrado no centro de hepatócito). A simvastatina, a lovastatina e a atorvastatina são metabolizadas pelo CYP3A4/5, enquanto a fluvastatina é metabolizada principalmente pelo CYP2C9 (metabólitos representados por triângulos). Pravastatina, pitavastatina, e rosuvastatina sofrem metabolismo limitado mediado pelo citocromo P450.

Além disso, as estatinas também podem sofrer glicuronidação ou sulfatação mediada por enzimas polimórficas glucuronosiltransferase e sulfotransferase (metabólitos mostrados como quadrados). Finalmente, as estatinas podem ser transportadas para fora do hepatócito e para a bile para eliminação ou para a corrente sanguínea para eliminação renal.

Fonte: adaptado de FAUBION *et al.*, 2019.

Estatinas de alta intensidade reduzem o LDL-C em mais ou igual a 50%, enquanto a intensidade moderada reduz as porcentagens de LDL em 30% a 40%. De maneira menos intensa, a estatina de baixa intensidade reduz o LDL-C em menos de 30% (figura 2 e tabela 1) (LI *et al.*, 2017).

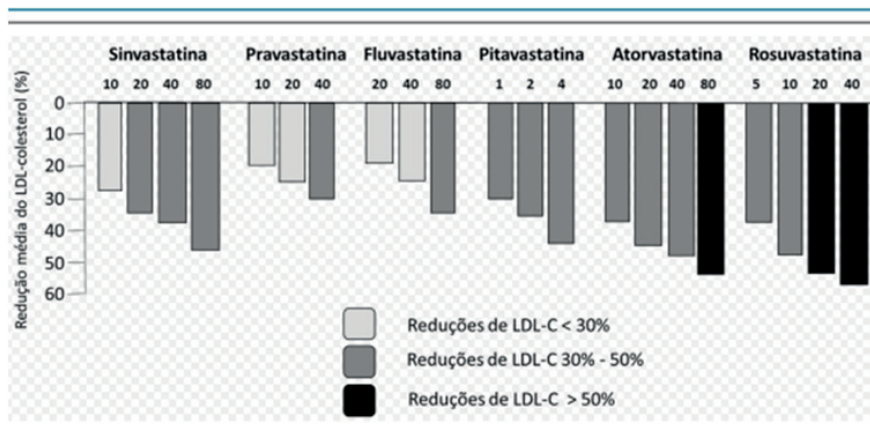


Figura 4: Reduções do colesterol da lipoproteína de baixa densidade com as estatinas e as doses disponíveis no mercado nacional.

Fonte: FALUDI *et al.*, 2017.

	Alta intensidade	Intensidade moderada	Baixa intensidade
Redução do LDL-C †	≥50%	30%–49%	<30%
Estatinas	Atorvastatina (40 mg ‡) 80 mg Rosuvastatina 20 mg (40 mg)	Atorvastatina 10 mg (20 mg) Rosuvastatina (5 mg) 10 mg Sinvastatina 20–40 mg §	Sinvastatina 10 mg
		Pravastatina 40 mg (80 mg) Lovastatina 40 mg (80 mg) Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg BID Pitavastatina 1–4 mg	Pravastatina 10–20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20–40 mg

As reduções percentuais de LDL-C com as principais estatinas usadas na prática clínica (atorvastatina, rosuvastatina, sinvastatina) foram estimadas usando a redução média de LDL-C do bando de dados VOYAGER. O **negrito** indica estatinas e doses específicas que foram avaliadas em ensaios controlados randomizados (ECR), e a meta-análise de 2010 do Cholesterol Treatment Trialists. Todos esses ECR demonstraram uma redução nos principais eventos cardiovasculares.

* As reduções percentuais são estimativas de dados de grandes populações. As respostas individuais à terapia com estatina variam nos ECR e devem variar na prática clínica.

† Redução do LDL-C que deve ocorrer com a dosagem listada abaixo de cada intensidade.

‡ Evidência de apenas 1 ECR: redução da titulação se incapaz de tolerar a atorvastatina (80mg) no estudo IDEAL (Redução Incremental através da Redução Agressiva de Lipídios).

§ Embora a sinvastatina 80mg tenha sido avaliada em ECR, o início de sinvastatina 80mg ou

titulação para 80mg não é recomendado pelo FDA devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise.

BID indica duas vezes ao dia; FDA, Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA; LDL-C, colesterol de lipoproteína de baixa densidade; ECR, ensaio controlado randomizado; VOYAGER, uma meta-análise de dados de pacientes individuais da terapia com estatina em grupos de risco: efeitos da rosuvastatina, atorvastatina e simvastatina; e XL, versão entendida.

Tabela 3: Terapia com estatina de alta, moderada e baixa intensidade.

Fonte: retirada de GRUNDY *et al.* 2018.

Quanto aos benefícios da estatina, no que tange aos triglicerídeos, elas se propõem a reduzi-los de 10% a 20% dos valores basais, estimulando a recepção do LDL-R para captar, ainda mais, o “mau colesterol” pelos hepatócitos, removendo lipoproteínas ricas em triglicerídeos do plasma sanguíneo. Quando se trata de VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa, a qual transporta o TG e colesterol na corrente sanguínea, para os tecidos, a partir do fígado). ela aumenta várias vezes ao longo da gestação, possivelmente motivado por uma ação do estrogênio na formação e eliminação de VLDL, com o propósito de liberar TG para abastecer a placenta. Contudo, a hipertrigliceridemia franca pode ser desencadeada, com mais incidência no terceiro trimestre, possivelmente por predisposição genética ou algum distúrbio metabólico. As estatinas revelaram capacidade de reduzir o VLDL ao estimular a depuração fracionada de todas as lipoproteínas contendo apoB, desde VLDL1 até LDL, mas o mecanismo de diminuição do VLDL parece ser independente da via LDLR, além de poder envolver a regulação positiva da captação de VLDL pelos hepatócitos, ou até uma redução da sua taxa de produção. (PACKARD; BOREN; TASKINEN, 2020).

Para gestantes, consoante as diretrizes da ESC (European Society of Cardiology) da EAS (European Atherosclerosis Society) para manejo de dislipidemias, publicado em 2019, as estatinas não são indicadas na gravidez e não devem ser recomendadas nem pacientes com Diabetes Mellitus 1 (DM1) nem a indivíduos com Diabetes Mellitus 2 (DM2), planejando uma gestação, devido a efeitos teratogênicos - ou seja, efeitos que possam causar desenvolvimento pré-natal anormal - principalmente durante o primeiro trimestre (SOCIETIES *et al.*, 2019). Dessa maneira, na diretriz de 2018 da AHA (American Heart Association), as estatinas devem ser interrompidas 1 a 2 meses antes da concepção e reiniciadas com o término da amamentação (SHAH *et al.*, 2021).

Na classificação anterior, todas as estatinas estavam categorizadas pela FDA como categoria X (ver tabela 1), visto que vários estudos em modelos animais mostram anomalias no sistema nervoso central e nas extremidades (KUSTERS *et al.*, 2012). Porém, o Food & Drug Administration (FDA), em 2021, retirou o alerta mais forte contra o uso de estatinas em gestantes, embora a maioria das pacientes deva interromper as estatinas assim que descobrem a gravidez, assim como não devem amamentar enquanto utilizarem estatina, pela possibilidade de transferência do medicamento para o leite materno. É por isso que, de acordo com as novas recomendações, pacientes que necessitam amamentar não devem

tomar estatina, apenas em caso de risco de ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (AVC). Pacientes que tomam estatinas devem comunicar aos seus profissionais de saúde em caso de suspeita de gravidez, recebendo a orientação se devem parar a medicação de forma temporária tanto durante a gravidez quanto durante a amamentação. A continuação da estatina deve apenas ser realizada, durante a gestação, caso os benefícios superem os riscos, como em caso de eventos graves ou potencialmente fatais (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2021). A mesma recomendação também está presente nas diretrizes de 2022 do ACC (American College of Cardiology).

Estatinas podem desencadear, potencialmente, efeito vasodilatador nas veias umbilicais, prevenindo a pré-eclâmpsia durante a gestação. Além disso, o uso das estatinas não revelou feto à mãe ou ao feto, em grandes estudos observacionais, bem como a sua utilização pode reduzir a inflamação e o estresse oxidativo, potencializar a formação de vasos, inibir a cascata de coagulação e proteger o endotélio. A segurança da pravastatina está sendo estudada para o uso durante a gravidez, com o intuito de prevenir a pré-eclâmpsia, visto que estatinas hidrofílicas - como a própria pravastatina ou a rosuvastatina - possuem menos associações à sinvastatina ou a atorvastatina, as quais são estatinas lipofílicas (SHAH *et al.*, 2021; WRITING COMMITTEE *et al.*, 2022).

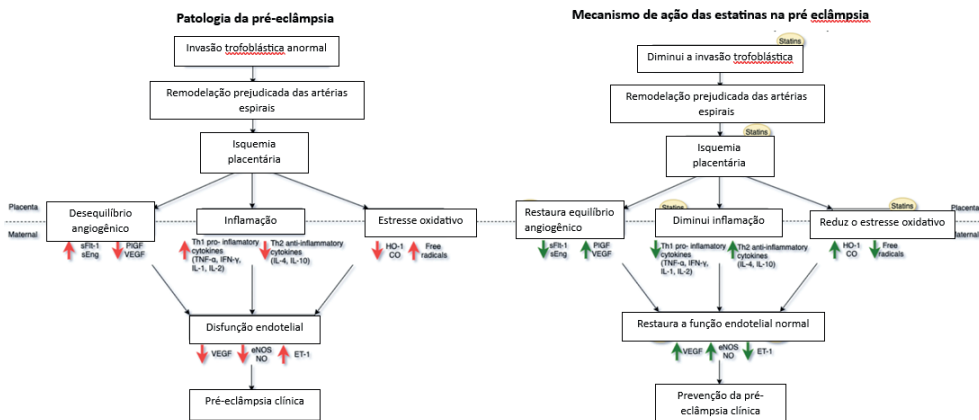


Figura 5: Fisiopatologia da pré-eclâmpsia e mecanismo de ação das estatinas como fator de melhora.

Fonte: adaptado de SMITH e COSTANTINE, 2022.

10 | OPÇÕES FARMACOLÓGICAS

Durante a gravidez, o tratamento farmacológico contra a dislipidemia é geralmente considerado desnecessário, devido à natureza crônica da doença cardiovascular, bem como muitos medicamentos são considerados contra-indicados pelo risco de teratogenicidade, referindo-se à malformação fetal no período gravídico e de lactação (SHAH *et al.*, 2021; U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2021). Nessa conjuntura, em face a gravidez, é

recomendada a interrupção da medicação para pacientes em terapia hipolipemiante contra diabetes ou risco elevado de 10 anos de doenças cardiovasculares, as quais já estão grávidas ou planejam uma gravidez. A monitoração dos níveis de LDL-C e triglicerídeos deve ser realizada, buscando identificar qualquer elevação progressiva, não fisiológica do quadro, junto a uma mudança no estilo de vida. Mulheres tomando medicamentos hipolipemiantes para prevenção primária de aterosclerose, embora tenham que interromper os outros medicamentos, não devem interromper a terapia com as resinas sequestradoras de ácidos biliares ao tentar engravidar, no entanto (WRITING COMMITTEE *et al.*, 2022).

O Food and Drug Administration é o órgão governamental estadunidense que faz o controle dos alimentos, suplementos alimentares, medicamentos e outros produtos, ligado ao departamento de saúde norte-americano e relacionado à fiscalização sanitária. Quando se trata de medicação, até 2015, tal órgão possuía categorias de segurança - as quais também valem para medicamentos hipolipemiantes - dispostas de A (mais seguro) a X (perigo conhecido: não use) (tabela 1). Contudo, a FDA mudou tal classificação para a Pregnancy and Lactation Labeling (PLLR), exigindo que os fabricantes retirassem a categorização anterior (A, B, C, D e X) por um resumo do produto com informações sobre o uso de medicamentos em mulheres grávidas, dosagem, riscos potenciais e disponibilidade de registro. A classificação anterior, todavia, ainda é interessante para identificarmos os riscos na terapêutica com cada fármaco (SMITH e COSTANTINE, 2022).

Categorias	Evidência de risco
Categoria A	Estudos adequados e bem controlados falharam em demonstrar risco fetal no primeiro trimestre (e não há evidência de risco nos trimestres posteriores).
Categoria B	Estudos de reprodução em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas, ou estudos de reprodução em animais mostraram um efeito adverso que não foi confirmado em estudos controlados em mulheres.
Categoria C	Estudos em animais revelaram efeitos adversos no feto e não há estudos controlados em mulheres, ou estudos em mulheres e animais não estão disponíveis. Os medicamentos devem ser administrados apenas se os benefícios potenciais justificarem o risco potencial para o feto.
Categoria D	Há evidências de risco fetal humano, mas os benefícios do uso em mulheres grávidas podem ser aceitáveis apesar do risco (por exemplo, tratamento de condições que ameaçam a vida).
Categoria X	Estudos em animais ou humanos demonstraram anormalidades fetais, há evidências de risco fetal com base na experiência humana, ou ambos, e o risco do uso de drogas em mulheres grávidas supera claramente qualquer possível benefício. A droga é contra-indicada em mulheres que estão ou podem engravidar.

Tabela 3: Classificação de medicamentos do FDA (Food and Drug Administration) para gestantes e indivíduos em amamentação.

Fonte: adaptado de REGITZ-ZAGROSEK *et al.*, 2018.

Nesse sentido, as resinas sequestradoras de sucos biliares são os únicos medicamentos atualmente aceitos durante a gestação, pois não são transferidos para a circulação sistêmica e não possuem efeitos adversos (RUSSI, 2015). As resinas sequestradoras se ligam a ácidos biliares e formam complexos, os quais são eliminados pelas fezes, impedindo a circulação de tais substâncias. O fígado aumenta a conversão de colesterol a sais biliares, a fim de compensar a perda, o que acaba reduzindo a quantidade de colesterol no organismo. Esse efeito aumenta os triglicerídeos em pequenos níveis, até 20%, mas diminui o LDL-C em 15 a 25%, sendo uma alternativa a pacientes que não podem fazer uso de estatina, como as próprias gestantes. Tais medicamentos estão classificados na categoria B, a exemplo do colesevelam e mipomersen, os quais não mostraram efeitos adversos para o feto. A colestiramina, fármaco autorizado durante o período gravídico, foi classificada no grupo C, representando uma contradição, visto que tanto tal fármaco quanto o colesevelam - o qual minimiza os efeitos colaterais digestivos e a interferência medicamentosa - estão autorizados durante a gravidez, pois não passam para a circulação sistêmica nem aumentam o risco de malformações congênitas (MAURI; CALMARZA; IBARRETXE, 2021; SCHULZ, 2006). Mesmo assim, a monitoração quanto a deficiência de vitamina K deve ser realizada em gestantes tratadas com as resinas (WRITING COMMITTEE *et al.*, 2022).

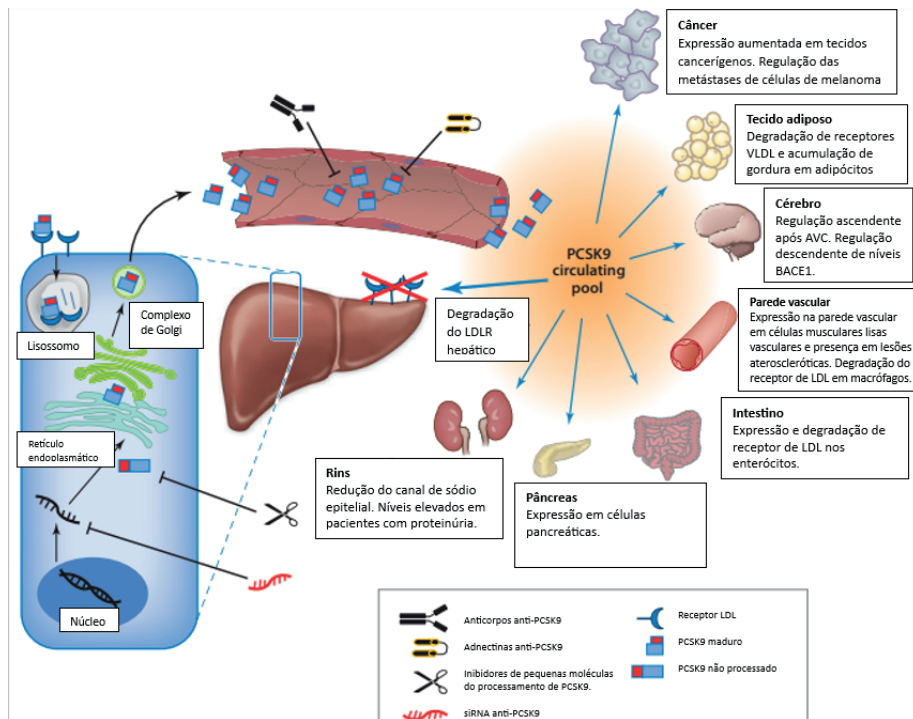
Quanto a alguns dos outros fármacos hipolipemiantes, como fibratos, ezetimiba, niacina - associados a teratogenicidade e contra-indicados durante a gravidez - e ômega-3, todos eram classificados como categoria C da FDA e PLLR, ou seja, utilizados somente se os benefícios superarem os riscos, sendo que a chance de dano fetal é maior durante o primeiro trimestre (SHAH *et al.*, 2021; WILD; WEEDIN; WILSON, 2015). Fibratos, por exemplo, registraram níveis de redução de 2550% de TG e aumento de 1525% de HDL-C, embora o efeito sobre os níveis de LDL-C seja variável. Seu mecanismo de ação aumenta as taxas séricas do HDL-C, mas há dados limitados da sua relação com defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou efeitos maternos ou fetais adversos (DRUGS.COM, 2023; SCHULZ, 2006). Em situações de hipertrigliceridemia muito grave (TG >1000 mg/dl), eles podem ser considerados ao analisar a relação risco/benefício, levando em consideração a alta mortalidade para mãe e feto por pancreatite aguda durante a gestação. (FALUDI *et al.*, 2017.)

A ezetimiba, por sua vez, inibe de forma seletiva a absorção do colesterol no intestino, resultando em menor entrada de colesterol no fígado. Isso leva a um aumento na expressão dos receptores de LDL no fígado. A ezetimiba e seu metabólito ativo, o glicuronídeo, passam por um processo de recirculação entre o intestino e o fígado, o que reduz a exposição sistêmica ao medicamento. Embora sendo raras as ocorrências de aumento das enzimas hepáticas e distúrbios digestivos com o seu uso, a ezetimiba somente deve ser usada, no período gravídico, se os seus benefícios justificarem o risco, visto que não há estudos bem controlados para determinar uma maior participação da

droga no tratamento farmacológico (SCHULZ, 2006; WRITING COMMITTEE *et al.*, 2022).

Da mesma maneira, o ácido bempedoico também deve ser descontinuado, pela escassez de dados disponíveis sobre o seu uso em mulheres grávidas quanto ao risco associado a defeitos congênitos, aborto espontâneo ou efeitos adversos, assim como também não há indícios ou traços do fármaco no leite humano ou animal. O mesmo vale para o inclisiran, o qual deve ser descontinuado assim que a gestante tiver conhecimento da gravidez, visto que pode causar dano fetal, sendo necessário considerar as necessidades terapêuticas individuais de cada paciente. A lomitapida, igualmente, não é recomendada durante a gravidez, considerada teratogênica em dosagens terapêuticas (BOTHÁ *et al.* 2018; WRITING COMMITTEE *et al.*, 2022).

Outros fármacos vêm sendo estudados, como os inibidores de PCSK9, mas ainda sem autorização para serem utilizados na gestação. Tais medicamentos agem sobre a proteína PCSK9, produzida majoritariamente no fígado, envolvida no controle dos receptores de LDL (LDLR). Essa proteína tem a função de reduzir a expressão do LDLR, catabolizando-o com a ação lisossômica, o que acaba aumentando os níveis de LDL no plasma sanguíneo, devido à não captação e retirada de LDL do plasma. Nesse contexto, os inibidores resultam na menor circulação de PCSK9, causando uma maior expressão de LDLRs na superfície celular e, conseqüentemente, reduzindo as taxas circulantes de LDL-C (NORATA; TIBOLLA; CATAPANO, 2014). É possível encontrar mais sobre a ação dos inibidores da PCSK9 na imagem abaixo:



A PCSK9 é expressa em hepatócitos, onde é processada e liberada na circulação como uma proteína madura que se liga e degrada o receptor hepático de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). A PCSK9 circulante ou produzida localmente também possui efeitos extra-hepáticos em tecidos cancerígenos, adipócitos, sistema nervoso central, parede vascular, enterócitos, pâncreas e rins. As quatro abordagens farmacológicas para inibir a atividade da PCSK9 são ilustradas: o RNA interferente curto (siRNA) e inibidores de pequenas moléculas do processamento da PCSK9 atuam no nível intracelular dos hepatócitos para reduzir a produção de PCSK9, enquanto anticorpos monoclonais e adnectinas bloqueiam a atividade da proteína PCSK9 circulante. Abreviações: BACE1, enzima de clivagem.

Figura 6: Fisiologia e bloqueio farmacológico da atividade da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

Fonte: adaptado de NORATA; TIBOLLA; CATAPANO, 2014

Dois dos principais representantes nos inibidores da substância PCSK9 é o evolocumabe e o evinacumabe. Quando ao evolocumabe, estudos em primatas demonstraram que podem cruzar a barreira placentária, apesar de não observarem alterações embrionárias ou fetais ou efeitos negativos durante a gravidez. No que tange ao evinacumabe, estudos de reprodução animal determinaram que pode causar dano fetal. O evinacumabe é um anticorpo monoclonal imunoglobulina humana G4, tendo potencial de atravessar a barreira placentária, embora não haja dados humanos suficientes para avaliar o risco quanto a defeitos congênitos, aborto espontâneo ou efeitos adversos - tanto fetais quanto maternos - sua presença no leite animal ou materno e seus efeitos no lactente. Nesse sentido, devido a falta de informações, os inibidores de PCSK9 não são recomendados durante o período gravídico, devendo ser realizado um eficaz controle

de natalidade durante o tratamento e por pelo menos 5 meses após a última dose, para mulheres em terapêutica com tal fármaco. Da mesma maneira, não há estudos com inibidores de PCSK9 em mulheres grávidas com hipercolesterolemia familiar (HF) (BOTHÁ *et al.* 2018; MAURI; CALMARZA; IBARRETXE, 2021; WRITING COMMITTEE *et al.*, 2022)

O controle dietético deve ser o tratamento de eleição em gestantes, e, em casos extremos, a aférese poderá ser recomendada (FALUDI *et al.*, 2017). Portanto, como tratamentos de escolha durante a gestação, há as resinas sequestradoras de ácidos biliares e a aférese em circunstâncias graves, como dislipidemias genéticas tais como a hipertrigliceridemia e a hipercolesterolemia familiar (nessa última, a aférese é LDL-aférese seletiva) (ÁVILA *et al.*, 2020). A aférese se propõe a remover o LDL-C, TG e lipoproteína(a) do plasma sanguíneo por eliminação extracorpórea, condições observadas em hipercolesterolemia familiar heterozigótica que já utilizavam estatinas antes da gravidez, pacientes realizando aférese antes da gestação e sofrem com hipercolesterolemia familiar homozigótica, pacientes com hipertrigliceridemia por hiperlipoproteinemia familiar tipos I e V, e casos de hipertrigliceridemia secundária ao diabetes. A aférese de LDL se propõe a melhorar o tratamento de doenças coronárias, avanço da ateroscleróticas e fibrose aórtica, endotelial e coagulação em hipercolesterolemia familiar. Sendo uma indicação multidisciplinar rara, a aférese de LDL, no período gravídico, requer cuidadosa avaliação do risco e benefício, analisada de forma individual, mas que pode ser utilizada para tratar casos como hiperlipoproteinemia aguda ou crônica associada à gravidez (RUSSI, 2015). Consoante o American College of Cardiology, em diretrizes de 2022, há a cogitação de aférese de LDL em gestantes com hipercolesterolemia familiar homozigótica e pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica grave e LDL-C ≥ 300 mg/dL, apesar da terapia de estilo de vida. Em cenários de hipercolesterolemia familiar, aterosclerose e gravidez, a aférese de LDL pode ser considerada quando LDL-C ≥ 190 mg/dL. (WRITING COMMITTEE *et al.*, 2022).

Na tabela abaixo, é possível encontrar, em suma, as categorias de risco de alguns dos medicamentos considerados para a terapia hipolipemiante, além dos seus efeitos maternos e fetais.

Drogas	Classificação	Ex-categoria da FDA	Placenta permeável	Transferir para o leite materno (dose fetal)	Dados de segurança pré-clínica/clínica
alirocumabe	Medicamento hipolipemiante (anticorpo monoclonal)	-	Sim	Desconhecido	Sem dados humanos: não recomendado
Colestipol, colestiramina	Medicamentos hipolipemiantes	C	Desconhecido	Sim (diminuindo vitaminas lipossolúveis)	Pode prejudicar a absorção de vitaminas lipossolúveis, por exemplo, vitamina K □ sangramento cerebral (neonatal)
Evolocumabe	Medicamento hipolipemiante (anticorpo monoclonal)	-	Sim (não há dados humanos disponíveis)	Desconhecido	Dados humanos inadequados. Não recomendado
Ezetemiba	Medicamento hipolipemiante	-	Sim (dados em ratos e coelhos; não há dados humanos disponíveis)	Desconhecido (aumento da concentração plasmática em filhotes de ratos lactentes)	Dados humanos inadequados Usar apenas quando o benefício supera o risco
Fenofibrato	Medicamento hipolipemiante	C	Sim	Sim	Dados humanos inadequados. Usar apenas quando o benefício supera o risco
Genfibrozil	Medicamento hipolipemiante	C	Sim	Desconhecido	Dados humanos inadequados
estatinas	Medicamentos hipolipemiantes	X	Sim	Desconhecido	Anomalias congênitas

Tabela 2: Medicamentos hipolipemiantes e seus dados de segurança.

Fonte: adaptado de REGITZ-ZAGROSEK *et al.*, 2018.

REFERÊNCIAS

ACCIOLO, M. F. *et al.* Efeito do treinamento físico aeróbico e do uso de estatinas sobre o perfil lipídico de animais com dislipidemia. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 24, n. 1, p. 108-117, 2016.

ARAÚJO, E. V. *et al.* Efeitos da dislipidemia materna sobre parâmetros cardiovasculares, respiratórios e metabólicos na prole de ratos. 2017.

AVILA, W. S. *et al.* Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 849-942, 2020.

BANDEIRA, F. **Dislipidemia**. 2011.

BARBOSA, G. F. Adaptações fisiológicas e benefícios causados pelo exercício físico na gestação. 2017.

BARTELS, A. *et al.* Os níveis séricos de colesterol materno são elevados a partir do 1º trimestre de gravidez: um estudo transversal. *J Obstet Gynaecol*, v. 32, p. 747-752, 2012.

BARTER, P. J. *et al.* Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation Research*, v. 95, n. 8, p. 764-772, 2004.

BASAR, R. *et al.* Aférese terapêutica para hipertrigliceridemia grave na gravidez. *Arch Gynecol Obstet*, v. 287, n. 5, p. 839-843, maio 2013. DOI: 10.1007/s00404-013-2786-z.

BOTHA, T. C. *et al.* Statins and other lipid-lowering therapy and pregnancy outcomes in homozygous familial hypercholesterolaemia: a retrospective review of 39 pregnancies. **Atherosclerosis**, v. 277, p. 502-507, 2018.

BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFEE, S. J. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

CAO, S. *et al.* Gravidez Complicada por Hipertrigliceridemia Familiar: Relato de Caso. *AJP Rep*, v. 8, n. 4, p. e362-e364, out. 2018. DOI: 10.1055/s-0038-1676832.

CIVEIRA, F. *et al.* A mechanism based operational definition and classification of hypercholesterolemia. **Journal of Clinical Lipidology**, 2022.

CORDEIRO, A. R. M. Estado nutricional e parâmetros bioquímicos de ratas alimentadas com dieta dislipidêmica durante a gestação e lactação e suas repercussões sobre o estado nutricional da prole. 2016.

CRUCIAT, G. *et al.* A hipertrigliceridemia desencadeou pancreatite aguda na gravidez - abordagem diagnóstica, manejo e cuidados de acompanhamento. *Lipídios Saúde Dis*, 4 de janeiro de 2020;19(1):2. DOI: 10.1186/s12944-019-1180-7.

DA SILVA, L. A.; DE MENDONÇA, L. P. Aspectos clínicos da leptina e suas complicações na obesidade: uma revisão integrativa. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 15, n. 99, p. 1411-1421, 2021.

DANIELEWICZ, H. *et al.* Diet in pregnancy—more than food. **European journal of pediatrics**, v. 176, p. 1573-1579, 2017.

DE ALMEIDA, A. P. F. *et al.* Dislipidemias e diabetes mellitus: fisiopatologia e tratamento. *Revista de Ciências Médicas*, v. 16, n. 4/6, 2007.

ECHEVERRÍA, C. *et al.* Gravidez e hipertrigliceridemia familiar: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Soc Obstet Ginecol*, 2020; (99), 18-21.

FALUDI, A. A. *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose—2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017.

FAUBION, S. S. *et al.* Statin therapy: does sex matter?. **Menopause (New York, NY)**, v. 26, n. 12, p. 1425, 2019.

FDA requests removal of strongest warning against using cholesterol-lowering statins during pregnancy; still advises most pregnant patients should stop taking statins. U.S. **FOOD & DRUG ADMINISTRATION**, [S.l.] 2021.

FEITOSA, A. C. R. *et al.* Impacto do Uso de Diferentes Critérios Diagnósticos na Prevalência de Dislipidemia em Gestantes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 30-38, 2017.

Fenofibrate Pregnancy and Breastfeeding Warnings. Drugs.com, [S.l.] 2023. Disponível em: <https://www.drugs.com/pregnancy/fenofibrate.html#:~:text=Fenofibrate%20Pregnancy%20Warnings&text=Risk%20Summary%3A%20Limited%20data%20is,the%20presence%20of%20maternal%20toxicity>. Acesso em: 05 jul. 2023.

FERENCE, B. A. *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. **European Heart Journal**, v. 38, n. 32, p. 2459-2472, 2017.

FERNANDES, D. C. *et al.* Relação entre o estado nutricional pré-gestacional e o tipo de processamento de alimentos consumidos por gestantes de alto risco. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 19, p. 351-361, 2019.

FRÓIS, L. F. *et al.* Avaliação do perfil lipídico em gestantes acompanhadas na rede. **RBAC**, v. 54, n. 2, p. 148-155, 2022.

GHIO, A. *et al.* Metabolismo dos triglicerídeos na gravidez. *Adv Clin Chem*, 2011;55:133-153.

GOLDBERG, I. J. *et al.* Dietas cetogênicas, não para todos. **J Clin Lipidol**, 15:61-67, 2021.

GOMES, C. B. *et al.* Hábitos alimentares das gestantes brasileiras: revisão integrativa da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 2293-2306, 2019.

GONDIM, B. Gravidez e exercício físico: uma revisão integrativa. 2021.

GRUNDY, S. M. *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 139, n. 25, p. e1082-e1143, 2019.

HEGELE, R. A. *et al.* A natureza poligênica da hipertrigliceridemia: implicações para definição, diagnóstico e manejo. **Lancet Diabetes Endocrinol**, 2:655-666, 2014.

HUANG, P. *et al.* Diretrizes lipídicas de 2022 de Taiwan para prevenção primária. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 121, n. 12, pág. 2393-2407, 2022.

HUSAIN, F. *et al.* Mudanças no perfil lipídico no segundo trimestre de gravidez. **Mymensingh Med J**, 17:17-21, 2008.

JIANG, S. *et al.* Maternal dyslipidemia during pregnancy may increase the risk of preterm birth: A meta-analysis. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 56, n. 1, p. 9-15, 2017.

KOTWAL, A. *et al.* Tratamento da disfunção da tireóide e lipídios séricos: uma revisão sistemática e meta-análise. **J Clin Endocrinol Metab**, 105:dga672, 2020.

KUSTERS, D. M. *et al.* Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Expert review of cardiovascular therapy**, v. 10, n. 3, p. 363-378, 2012.

LACLAUSTRA, M. *et al.* O colesterol LDL aumenta com o IMC apenas em indivíduos magros: dados representativos dos EUA e da Espanha em corte transversal. **Cuidados com o Diabetes**, 41:2195–2201, 2018.

LEE, H. S. Impact of Maternal Diet on the Epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. **Nutrients**, v.7, n.11, p.9492-9507, 2015.

LI, Y. *et al.* 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 116, n. 4, p. 217-248, 2017.

MAIA, G. C. H. M. *et al.* Efeitos do Tucumã Meyer (Tucumã) em ratos dislipidêmicos dietasinduzidas. Manaus, 2013.

MAURI, M.; CALMARZA, P.; IBARRETXE, D. Dislipemias y embarazo, una puesta al día. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, v. 33, n. 1, p. 41-52, 2021.

MILLER, M. Genetics of dyslipidemia and ischemic heart disease. **Current Cardiology Reports**, v. 16, n. 9, p. 1-9, 2014.

NAKAI, Y. *et al.* Níveis de lipídios séricos em pacientes com transtornos alimentares. **Intern Med.**, v. 55, p. 1853-1857, 2016.

NASCIMENTO, I. B. *et al.* Excesso de peso e dislipidemia e suas intercorrências no período gestacional: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 16, p. 93-101, 2016.

NORATA, G. D.; TIBOLLA, G.; CATAPANO, A. L. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 54, p. 273-293, 2014.

PACKARD, C. J.; BOREN, J.; TASKINEN, M. Causes and consequences of hypertriglyceridemia. **Frontiers in endocrinology**, v. 11, p. 252, 2020.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. Farmacologia. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

REGITZ-ZAGROSEK, V. *et al.* 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). **European heart journal**, v. 39, n. 34, p. 3165-3241, 2018.

RIBEIRO, R. M. **Efeitos da Atividade Física na Gravidez e no Parto**. Tese de Doutorado, 2022.

RM, M. G. *et al.* Importance of nutrition during pregnancy. Impact on the composition of breast milk. **Nutricion hospitalaria**, v. 37, n. Spec No2, p. 38-42, 2021.

ROSENSON, R. S. *et al.* Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*, v. 125, n. 15, p. 1905-1919, 2012.

RUSSI, G. Severe dyslipidemia in pregnancy: The role of therapeutic apheresis. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 53, n. 3, p. 283-287, 2015.

SALIU, M. A. *et al.* Dyslipidaemia-related cardiovascular risk among pregnant women attending Aminu Kano Teaching Hospital Kano: A longitudinal study. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 16, n. 6, p. 870-877, 2021.

SCHERR, C.; RIBEIRO, J. P. Influência do modo de preparo de alimentos na prevenção da aterosclerose. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, p. 148-154, 2013.

SCHULZ, I.. Tratamento das dislipidemias: como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 344-359, abr. 2006.

SHAH, L.M. *et al.* Prevention Starts in the Womb: Opportunities for Addressing Cardiovascular Risk Factors During Pregnancy and Beyond. **Methodist DeBakey cardiovascular journal**, v. 17, n. 4, p. 48, 2021.

SMITH, D. D.; COSTANTINE, M. M. The role of statins in the prevention of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 226, n. 2, p. S1171-S1181, 2022.

SOCIETIES, ESC Natl Cardiac *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. **Atherosclerosis**, 2019.

TERAMOTO, T. *et al.* Goals of Dyslipidemia Management Executive Summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline for Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases for Japanese. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, v. 14, n. 5, p. 209-212, 2007.

TOTH, P. P. High-density lipoprotein as a therapeutic target: clinical evidence and treatment strategies. *The American Journal of Cardiology*, v. 96, n. 9A, p. 50K-58K, 2005.

VERAS, A. S. C. Exercício físico aeróbio e ômega-3 otimizam o metabolismo lipídico, inflamação e estresse oxidativo em ratos submetidos a dieta hiperlipídica. 2020.

VIDAL-SANTOS, R. *et al.* Western diet in the perinatal period promotes dysautonomia in the offspring of adult rats. *Journal of developmental origins of health and disease*, v. 8, n. 2, p. 216-225, 2017.

WILD, R.; WEEDIN, E. A.; WILSON, D. Dyslipidemia in pregnancy. **Cardiology clinics**, v. 33, n. 2, p. 209-215, 2015.

WONG, B.; OOI, T. C.; KEELY, E. Severe gestational hypertriglyceridemia: A practical approach for clinicians. *Obstet Med.*, v. 8, n. 4, p. 158-167, 2015.

WRITING COMMITTEE *et al.* 2022 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 80, n. 14, p. 1366-1418, 2022.

XAVIER, H. T. *et al.* V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, p. 1-20, 2013.