

ESTATINAS NA GESTAÇÃO, É POSSÍVEL UTILIZAR?

Mariane Yoshie Sato
marianeyoshiesato@gmail.com
Alexandra Czepula

INTRODUÇÃO AO TEMA: As estatinas são inibidores da enzima catalisadora da conversão de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutatil-coenzima A) em ácido mevalônico, a HMG-CoA redutase. A inibição da etapa limitante da biossíntese de colesterol no fígado causa supra regulação da síntese de receptores de LDL (lipoproteína de baixa densidade), o que aumenta a remoção de LDL da circulação para os hepatócitos. Além de reduzir a concentração de LDL no sangue, diminui a quantidade de triglicérides livres plasmáticos e incrementa o HDL (lipoproteína de alta densidade). Desse modo, são largamente utilizadas em hipercolesterolemia, aterosclerose, diabetes melito, doenças coronarianas. Apesar de seu uso terapêutico, ao serem classificadas nas categorias do FDA (*Food and Drug Administration*) de acordo com os riscos potenciais devido ao uso durante a gravidez, as estatinas foram estabelecidas como categoria X, classe que contempla os medicamentos contraindicados durante a gravidez. Essa categoria compreende teratogênicos associadas a anormalidades fetais em testes realizados em animais, apresentando um risco maior do que o benefício de seu uso e não havendo justificava para o uso durante a gestação. O risco residia no fato de as estatinas se adentrarem mais rapidamente em tecidos extra-hepáticos, inclusive nos embrionários. Assim, haveria a possibilidade de inibir a via do mevalonato intrauterino, o que comprometeria a síntese de DNA, a ativação de proteínas regulatórias, a respiração celular, os mecanismos antioxidantes protetores e a glicosilação de proteínas. Além disso, ocorreria a redução da biossíntese de colesterol fetal, prejudicando a homeostase de tal substância, a ativação de genes e a síntese de hormônios esteroides. Havia a possível relação entre o uso de estatinas durante a gestação e anomalias no sistema nervoso central, membros e associação VACTERL (presença de três ou mais defeitos: vertebrais, em cavidade anal, cardíacos, fístula traqueo-esofágica, renais e de membros). Essa visão de os riscos serem maiores do que os benefícios do uso durante a gestação manteve as estatinas na categoria X do FDA até julho de 2021, quando o mesmo órgão solicitou a retirada da forte contraindicação. Em 2022, a Sociedade Brasileira de Cardiologia ratificou a decisão do FDA e ressaltou seus benefícios. O presente estudo apresenta como objetivo alertar sobre o novo posicionamento do FDA acerca do uso de estatinas no período gestacional. **PERCURSO TEÓRICO REALIZADO:** Foram selecionados o comunicado do FDA *Statins: Drug Safety Communication* junto aos artigos referenciados no documento. Dessa forma, o montante totalizou o próprio comunicado e 15 artigos, dentre eles, estudos observacionais e revisões. Os estudos referenciados pelo FDA corroboram o novo posicionamento em relação às estatinas. Não foram encontradas diferenças significativas nas frequências de anomalias congênitas em filhos de mulheres que foram expostas a estatinas na gestação em relação aos casos-controle. Assim, ao analisar o potencial teratogênico, não foram detectadas evidências de efeitos, apontando para um baixo potencial. Em relação ao aborto tanto espontâneo quanto ao provocado, percebeu-se discreto aumento em relação à população controle. Entretanto, os estudos sugerem a possibilidade de tal discrepância estar relacionada à presença de fatores como obesidade, diabetes, idade, condições metabólicas, gravidez de alto risco, gestação não planejada. Dentre os artigos, alguns destacaram a

importância de o FDA reavaliar a situação das estatinas na classe X por apontarem baixo potencial teratogênico. **CONCLUSÃO:** O FDA solicitou a retirada da forte contraindicação da classe das estatinas bem como do aviso das bulas de que nunca devem ser utilizadas durante a gravidez. Tal posicionamento foi reavaliado após constatação de que os estudos realizados em animais que apontaram para potencial teratogênico usaram doses muito acima das terapêuticas para humanos. Além disso, os abortos poderiam estar associados a comorbidades maternas e não aos fármacos. Desse modo, ressalta-se que, majoritariamente, as gestantes não devem ser medicadas com estatinas, exceto os casos em que os benefícios ultrapassam os riscos: hipercolesterolemia familiar homozigótica e mulheres que já apresentaram ou com alto risco de ter acidente vascular encefálico (AVE) e eventos cardiovasculares. A reavaliação das estatinas pelo FDA para determinar seu nível de segurança no período gestacional é relevante por beneficiar as mulheres em idade fértil que desejam engravidar e são portadoras de hipercolesterolemia familiar ou que já tiveram ou apresentam alto risco de ter eventos cardiovasculares e AVE.

PALAVRAS-CHAVE: estatinas, gravidez, hipercolesterolemia

REFERÊNCIAS:

BATEMAN, U. et al. Statins and congenital malformations: cohort study. **BMJ**, v. 350, p.1035, 2015.

BITTENCOURT, M. S. Estatinas na Gestação – Novas Recomendações do Food and Drug Administration. **Arq Bras Cardiol**, v. 119, n. 1, 2022.

COLVIN, L. et al. Linking a pharmaceutical claims database with a birth defects registry to investigate birth defect rates of suspected teratogens. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 19, p. 1137-50, 2010.

EDISON, R. J.; MUENKE, M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. **Am J Med Genet A**, v. 131, p. 287-98, 2004.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **7-20-2021 FDA Drug Safety Communication**. 2021.

MANSON, J. M. et al. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. **Reprod Toxicol**, v. 10, p. 439-46, 1996.

MCGROGAN, A.; SNOWBALL, J.; CHARLTON, R. A. Statins during pregnancy: a cohort study using the General Practice Research Database to investigate pregnancy loss. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 26, p. 843-52, 2017.

MCGROGAN, A.; SNOWBALL, J.; DE VRIES, C. S. Statins and pregnancy outcomes: A cohort study in the GPRD. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 18, n. 18, 2009.

OFORI, B.; REY, E.; BÉRARD, A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. **Br J Clin Pharmacol**, v. 64, p.496-509, 2007.

PAULUS, W. E. et al. Statin treatment in hypercholesterolemic mothers during early pregnancy. **Geburtshilfe Und Frauenheilkunde**, v. 68, n. 130, 2008.

PETERSEN, E. E. et al. The National Birth Defects Prevention Study. Maternal exposure to statins and risk for birth defects: A case-series approach. **Am J Med Genet Part A**, v. 146A, p. 2701-5, 2008.

POLLACK, P. S. et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 73, p. 888-96, 2005.

Schir, E. et al. Safety of statins in pregnancy. **Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique Abstracts**, v. 26, n. 1, 2012.

TAGUCHI, N. et al. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. **Reprod Toxicol**, v. 26, p. 175-7, 2008.

TOLEIKYTE, I. et al. Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: a registry-based study. **Circulation**, v. 124, n. 1606-14, 2011.

WINTERFELD, U. et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multi-centre prospective study. **BJOG**, v. 120, p.463-71, 2013.

ZAREK, J. et al. Are statins teratogenic in humans? Addressing the safety of statins in light of potential benefits during pregnancy. **Expert Rev Obstet Gynecol**, v. 8, p. 513-24, 2013.