

I SIMPÓSIO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA – TROMBOFILIAS E GRAVIDEZ

HEMOSTASE NA GRAVIDEZ

Jorge Lima*

RESUMO

A gravidez constitui um desafio para a hemostase. Na gravidez normal ocorrem profundas alterações nos mecanismos da hemostase. Estas alterações incluem um aumento dos prócoagulantes, em especial do fibrinogénio, uma diminuição dos anticoagulantes naturais e uma supressão da fibrinólise (aumento do PAI-2 placentário), contribuindo para um aumento do risco tromboembólico, durante esse período, mesmo na ausência de uma trombofilia hereditária ou adquirida.

Palavras-chave: Coagulação, hemostase, gravidez.

SUMMARY

Pregnancy is a challenge to hemostasis. There are profound physiological changes in the hemostatic mechanisms during healthy pregnancy. These include increases in the procoagulants, particularly fibrinogen, some reduction in the naturally occurring anticoagulants and suppression of fibrinolysis, which contribute to the increased risk of thromboembolism in this period even if there is no inherited or acquired thrombophilia.

Key-words: Coagulation, hemostasis, pregnancy.

* Especialista em Ginecologia e Obstetrícia
Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal
E-mail: jorge.lima@hospitalcufdescobertas.pt

INTRODUÇÃO

Durante a gravidez e logo nas fases iniciais ocorrem múltiplas adaptações fisiológicas¹. Estas alterações vão permitir a tolerância materna à unidade feto-placentária geneticamente incompatível, a nutrição e desenvolvimento fetal e a preparação e prevenção das eventuais adversidades que possam ocorrer no parto. As adaptações fundamentais da gravidez incluem resistência à acção da insulina, imunossupressão, hipervolemia e alterações pró-coagulantes. As mulheres jovens e saudáveis conseguem interagir perfeitamente com estas alterações e a gravidez termina com sucesso. No entanto, a presença de determinados factores hereditários ou adquiridos podem ter como consequência a ocorrência de complicações graves na gravidez. As complicações vasculares gestacionais são a principal causa de morbidade materno-fetal. As trombofilias têm sido implicadas como uma importante causa dessas complicações e as mulheres com estas alterações hematológicas têm um risco aumentado de complicações na gravidez, tal como aborto recorrente, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI) e morte fetal *in útero*². É fundamental conhecer a bioquímica e a fisiologia da hemostase para melhor compreensão de alguns aspectos fisiopatológicos e da terapêutica das trombofilias.

HEMOSTASE

As propriedades da hemostase são confinar o sangue circulante ao leito

vascular, manter a fluidez do sangue e prevenir a perda excessiva de sangue após uma lesão dos vasos³. Os três importantes compartimentos hemostáticos envolvidos neste equilíbrio são os vasos (endotélio e restante parede vascular), as proteínas plasmáticas (pró-coagulantes, anticoagulantes e do sistema fibrinolítico) e as plaquetas que devem ser normais em número e em função. Quando ocorre uma lesão vascular, independentemente do “agente agressor”, a exposição do colagénio subendotelial e da membrana basal conduz à adesão e agregação plaquetárias e activação da coagulação, levando à formação de um trombo hemostático que previne a saída de sangue do compartimento vascular e permite os eventos de reparação subsequentes. Duas vias distintas (intrínseca e extrínseca) conduzem à formação do coágulo de fibrina. Apesar de serem iniciadas por mecanismos distintos, ambas convergem para uma via comum. A via intrínseca é activada em resposta a alterações da parede vascular na ausência de lesão tecidual, enquanto a via extrínseca é activada quando ocorre uma agressão tecidual. A cascata é complexa e envolve a interacção de múltiplos factores, pelo que o potencial de disfunção pode ocorrer em qualquer uma das várias etapas. Tal como a formação do coágulo, também a sua destruição é importante no processo de reparação da lesão. A fibrinólise é mediada pelo activador tecidual do plasminogénio que se liga à fibrina activando a plasmina. A plasmina por sua vez degrada a fibrina podendo ser inactivada pela α 2-antiplasmina e pela α 2-macroglobulina. A fibrinólise é primariamente bloqueada pelo inibidor

do activador do plasminogénio produzido pelo endotélio (PAI-1) e pela placenta (PAI-2). Tal como noutros processos biológicos, o sistema da coagulação é regulado por vários mecanismos inibidores que têm por objectivo limitar a extensão das várias reacções bioquímicas e a possível disseminação do processo de coagulação, onde se destacam o sistema da proteína C / proteína S e a antitrombina III. A proteína C é activada na superfície endotelial, enquanto a trombina se liga à trombosmodulina (receptor específico para a trombina), transformando a enzima prócoagulante (factor II) num potente activador da proteína C. A proteína C activada, na presença de fosfolípidos da membrana, cálcio e de um cofactor não enzimático (proteína S), inactiva os factores activados, Va e VIIIa, inibindo a coagulação. Outro mecanismo fundamental na regulação da hemostase é a inibição de serino-proteases (factores activados II, X, IX, XI, XII e calicreína), pela antitrombina III. A heparina, quando utilizada em terapêutica, vai interferir com a estrutura bioquímica da antitrombina III, aumentando assim a sua actividade inibitória sobre a hemostase (acção anticoagulante).

As prostaglandinas desempenham também uma função importante na fisiologia da hemostase. Os fosfolípidos das membranas das plaquetas e das células endoteliais são convertidos em ácido araquidónico pela enzima fosfolipase A_2 , que é activada pela trombina e pelo colagénio. O ácido araquidónico é convertido em prostaglandinas intermédias pela ciclo-oxigenase (COX). Nas plaquetas esses endoperóxidos cíclicos são convertidos em tromboxano A_2

(TxA_2), um vasoconstritor e dos mais potentes agregantes plaquetários descritos. Nas células endoteliais esses mesmos produtos têm um destino diferente sendo convertidos em prostaciclina (PGI_2), um potente antiagregante plaquetário e vasodilatador.

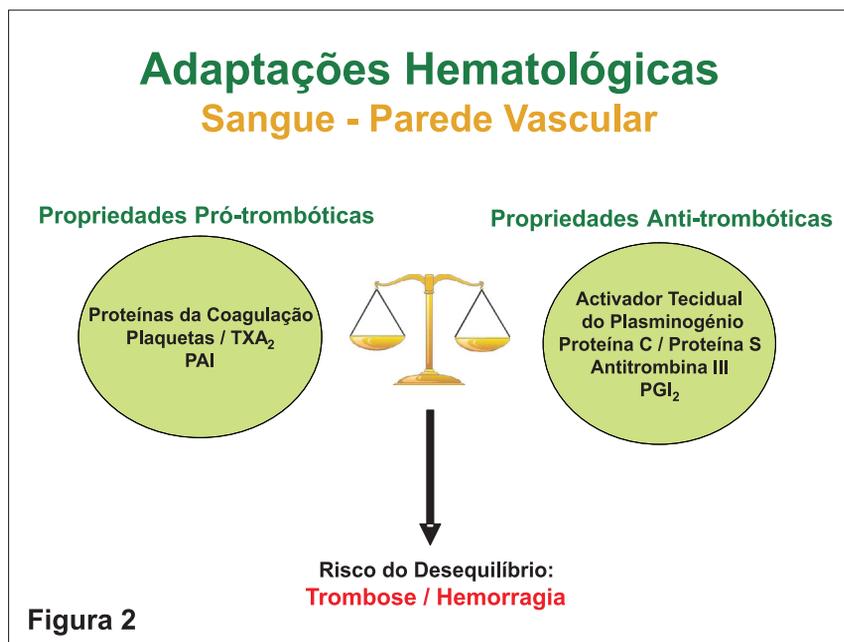
ADAPTAÇÕES HEMATOLÓGICAS DA GRAVIDEZ

Na gravidez normal ocorrem profundas alterações fisiológicas nos mecanismos hemostáticos com o desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade⁴. Este estado pró-trombótico, condicionado pelos estrogénios, é devido ao aumento dos prócoagulantes (factores II, V, VIII, IX, X, XII, aumento major do fibrinogénio), à diminuição dos anticoagulantes naturais (proteína S, aumento marginal da resistência à proteína C activada na ausência da mutação do factor V Leiden) e à supressão da fibrinólise (aumento do PAI-2 placentário). Estas adaptações fisiológicas

Adaptações Hematológicas Gravidez

- Estado de Hipercoagulabilidade / Pró-trombótico
 - ↑ Procoagulantes
 - ↑ Factores II, V, VII, VIII, IX, X, XII
 - ↑ Major Fibrinogénio (300 – 600 mg/dL)
 - ↓ Anticoagulantes naturais
 - ↓↓ Proteína S
 - ↑ marginal APCR (na ausência da mutação FV Leiden)
 - Supressão da fibrinólise
 - ↑↑ PAI-2 (placenta)
- Proteínas Reguladoras
 - Proteína S
 - Total: sem alterações
 - Livre: ↓ significativa 2º e 3.º T (40%)
 - Proteína C e Antitrombina III
 - Sem alterações

Figura 1



cas, em conjunto com o aumento da volêmia, previnem a hemorragia anormal pós-parto e desempenham uma função sinérgica com a contração miométrial. A anexina V, um potente anticoagulante, tem uma elevada expressão na membranas apicais do sinciotrofoblasto da placenta, formando uma camada bidimensional sobre os fosfolípidos da membrana, evitando assim que esses sirvam de “suporte” para o sistema enzimático da coagulação. A ausência ou bloqueio desta proteína predispõe assim, para a activação da coagulação nos espaços intervilositários placentários, contribuindo de forma importante na fisiopatologia do aborto recorrente associado à síndrome de anticorpos antifosfolípidos⁵.

A tríade de Virchow está presente na gravidez sendo caracterizada por hipercoagulabilidade, estase venosa e por lesão vascular (lesão endotelial dos vasos pélvicos), que pode ocorrer mesmo no parto vaginal. Este conjunto de alterações favorece um aumento do risco de tromboembolismo

venoso na gravidez e puerpério, mesmo em mulheres sem trombofilias hereditárias ou adquiridas. O número de plaquetas tende a diminuir cerca de 10% durante a gravidez normal⁶. A descida mais pronunciada ocorre no último trimestre, mas apesar dos valores se manterem dentro dos de referência, pode ocorrer uma trombocitopenia gestacional ligeira em cerca de 6 a 7% das grávidas. Relativamente às proteínas reguladoras da hemostase, a concentração de proteína C e de antitrombina III não sofrem qualquer alteração durante a gravidez⁴. A concentração sérica de proteína S total não varia na gravidez enquanto a proteína S livre sofre uma redução significativa (40%) no 2.º e 3.º trimestres⁴. Do ponto de vista laboratorial, na gravidez normal não há alterações do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativado (aPPT).

Na gravidez é fundamental a manutenção de um rigoroso equilíbrio entre as propriedades prótrombóticas e as antitrombóticas do sangue/parede vascular prevenindo quer a trombose quer a hemorragia.

REFERÊNCIAS

1. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005; 294:2751-7.
2. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:414-24.
3. Bick LR, Murano G. Physiology of hemostasis. *Clin Lab Med* 1994; 14(4):677-707.
4. Stirling Y, Woolf L, North WR et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52(2):176-82.
5. Rand J, Eerden PV, Wu XX, et al. Defective annexin A5 crystallization: a mechanism for pregnancy losses in the antiphospholipid syndrome. *Tromb Res* 2005;115(1):77-81.
6. Ratnam S, Arulkumaran S, Biswas A. Disorders of platelets in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49(8):585-94.