

Abordagem da hipertrigliceridemia severa na gravidez.

A propósito de um caso clínico

Giestas A¹, Palma I², Teixeira S³, Carvalho R⁴, Pichel F⁵, Ramos MH⁶

¹Interna Complementar de Endocrinologia; ²Assistente de Endocrinologia; ³Interna Complementar de Endocrinologia; ⁴Assistente Graduado de Endocrinologia; ⁵Nutricionista; ⁶Chefe de Serviço. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Geral de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

Correspondência:

Dra. Anabela Giestas > Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo > Hospital Geral de Santo António, Centro Hospitalar do Porto. Largo Professor Abel Salazar. 4099-001 Porto > E-mail: anabelagiestas@hotmail.com > Telefone: 222077500

RESUMO

Durante a gravidez o metabolismo lipídico é afectado pelas hormonas placentárias de modo a assegurar um adequado aporte nutricional para o feto, constatando-se um aumento fisiológico dos níveis de triglicédeos (TG), em particular no terceiro trimestre. Se o aumento do valor dos triglicédeos for superior ao esperado na gravidez a paciente deve ser cuidadosamente monitorizada. A principal complicação da hipertrigliceridemia severa é a pancreatite aguda que está associada a uma mortalidade materno-fetal elevada (20%).

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 31 anos, com gestação de 34 semanas e hipertrigliceridemia severa (TG=1127 mg/dl). Foi internada e submetida a dieta pobre em gorduras, suplementos de ácidos gordos ómega 3 e a apertada vigilância clínica e analítica. O parto decorreu às 37 semanas de gestação sem complicações. O recém-nascido, do sexo feminino, pesava 3220 g e o score Apgar era de 9 ao primeiro minuto. Após o parto os níveis de TG maternos mostraram uma redução marcada.

Este caso ilustra a importância do diagnóstico precoce e da instituição de medidas estratégicas relativamente simples na prevenção de pancreatite aguda em grávidas com hipertrigliceridemia severa.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertrigliceridemia; Gravidez; Pancreatite aguda.

SUMMARY

Lipid metabolism during pregnancy is affected by placental hormones to ensure fetus nutritional needs so there is a physiologic rise in the levels of triglycerides (TG), especially in the third trimester. If TG are higher than normal values in pregnancy the patient must be carefully monitored. Acute pancreatitis is the main consequence of severe hypertriglyceridemia and it is associated with high mortality for both mother and fetus (20%).

The authors report a case of 31-year-old pregnant woman at 34 weeks gestation and severe hypertriglyceridemia (TG=1127 mg/dl). She was admitted to the hospital for treatment with low fat diet, supplements of n-3 fatty acids and close clinical and laboratorial monitoring. The baby was delivered at week 37 without complications. The neonatal was a female, weighted 3220 g and the Apgar score was 9 at the first minute. After delivery the maternal triglycerides levels showed a remarkable reduction.

This case shows that early diagnosis allows the institution of relatively simple management strategies, which reduce the risk of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy.

KEY-WORDS

Hypertriglyceridemia; Pregnancy; Acute pancreatitis.

INTRODUÇÃO

Durante a gravidez o metabolismo lipídico é afectado por vários mecanismos hormonais de modo a assegurar um adequado aporte nutricional para o feto^{1,2}. Os níveis de triglicédeos (TG) e de colesterol apresentam um aumento fisiológico de aproximadamente 300% e 50%, respectivamente³. Esta subida fisiológica dos níveis de lipoproteínas é mais marcada no terceiro trimestre de gestação⁴.

A elevação mais acentuada dos triglicédeos parece dever-se essencialmente a dois factores:

- Aumento da actividade da lipase hepática, que leva a uma maior síntese hepática de TG;
- Diminuição da actividade da lipoproteína lípase (LPL) situada na superfície do endotélio capilar, resultando numa diminuição do catabolismo dos TG⁵.

Estas alterações do metabolismo lipídico são influenciadas pelas principais hormonas envolvidas na gravidez (estrogéneos, progesterona, lactogénio placentário humano). A insulino-resistência gestacional também contribuiu para o aumento dos níveis de TG ao impedir a lipólise.

A hipertrigliceridemia severa, no entanto, constitui uma condição rara na gravidez e ocorre principalmente no terceiro trimestre. Os principais factores predisponentes incluem antecedentes de dislipidemia prévia, nomeadamente hipertrigliceridemia familiar, e outras situações e/ou comorbilidades que contribuem para uma elevação adicional dos níveis de TG (p.e., obesidade, hipotireoidismo, diabetes mellitus, alcoolismo)⁶.

No período pós-parto constata-se uma redução progressiva dos níveis de TG, com normalização por volta das seis semanas após o parto⁷.

A hipertrigliceridemia severa acarreta várias complicações, sendo a mais preocupante a pancreatite aguda (PA). A PA gravídica ou gestacional está associada a elevada mortalidade tanto para a mãe (21%) como para o feto (20%)⁴.

A PA gravídica tem uma incidência anual de uma em cada 1066 a 3431 gravidezes⁷. As duas principais causas são a litíase vesicular e a hipertrigliceridemia, em especial níveis de

TG superiores a 1000 mg/dl. Por conseguinte, qualquer aumento dos valores da concentração plasmática de TG superior ao esperado na gravidez deverá ser objecto de uma monitorização clínica e analítica apertadas⁴.

Este artigo apresenta o caso clínico de uma hipertrigliceridemia severa na gravidez e discute as opções de abordagem nestas situações.

CASO CLÍNICO

Mulher de 31 anos com antecedentes de dois episódios de pancreatite aguda secundária a hipertrigliceridemia. Sem história familiar relevante. Não fumadora nem consumidora de álcool. Teve duas gestações de termo prévias que decorreram sem complicações, a primeira sete anos antes com nascimento de um recém-nascido do sexo masculino com 2,950 kg e a segunda 2 anos antes com nascimento de um recém-nascido do sexo feminino com 3,150 kg.

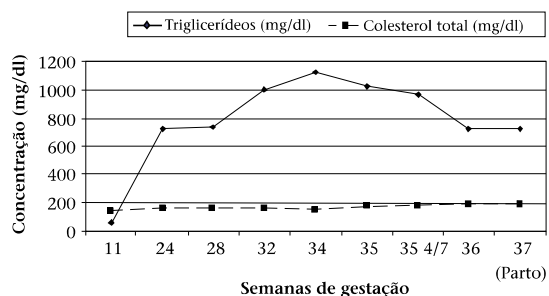
Durante a terceira gestação, às 34 semanas, foi internada por apresentar hipertrigliceridemia severa (TG=1127 mg/dl) com valores de colesterol total, HDL (*high density lipoprotein*) e LDL (*low density lipoprotein*) normais. Na avaliação bioquímica apresentava hiperamilasemia de 157 UI/l (N: 30-110 UI/l), embora clinicamente assintomática e hemodinamicamente estável. A ecografia abdominal não mostrava alterações. Os valores de lipase pancreática mantiveram-se sempre normais, assim como o ionograma, hemoleucograma, função renal, função tiroideia e restantes parâmetros da função hepática. A avaliação obstétrica não revelou sofrimento fetal. Ao exame físico não se detectaram sinais clínicos sugestivos de hiperlipidemia, como xantelasma, xantomas nem lipemia retinalis. Não havia hepatoesplenomegalia e os pulsos periféricos estavam todos presentes.

A figura 1 mostra a elevação gradual dos níveis de triglicédeos, com valores de colesterol total dentro da faixa do normal desde as 11 semanas de gestação até ao parto.

Durante o internamento optou-se por uma atitude conservadora e vigilância clínica e analítica. A paciente iniciou uma dieta com restrição de gorduras (20 g/dia) e com suplementos de óleos de peixe (6 g/dia).

O parto foi induzido com prostaglandinas às 37 semanas de gestação e decorreu por via

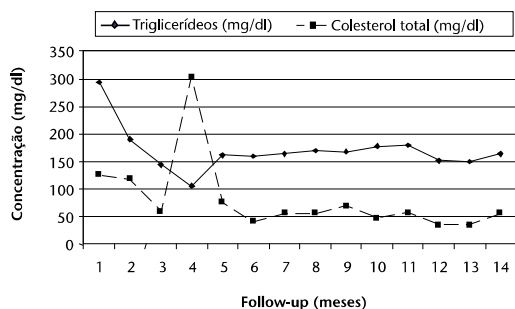
FIGURA 1: Evolução dos parâmetros lipídicos durante a gestação



vaginal sem complicações. O recém-nascido, do sexo feminino, pesava 3220 g e o score Apgar era de 9 ao primeiro minuto.

Imediatamente após o parto os níveis de TG maternos mostraram uma redução marcada (Fig. 2).

FIGURA 2: Evolução dos parâmetros lipídicos após o parto



DISCUSSÃO

A abordagem da hipertrigliceridemia severa na gravidez é complexa, visto que os principais fármacos habitualmente usados no tratamento das hipertrigliceridemias não estão indicados na gravidez. As recomendações existentes na literatura referentes à abordagem desta situação são escassas e baseiam-se principalmente em casos clínicos e estudos com pequenas séries de pacientes.

É fundamental uma monitorização clínica e analítica apertadas⁷. A existência de sintomatologia sugestiva de PA, como náuseas, vômitos e dor epigástrica ou abdominal, constitui um alerta para a possibilidade da grávida com hipertrigliceridemia severa estar a desenvolver uma PA. Porém, outras complicações da gravidez, como pre-eclâmpsia, ruptura de gravidez

ectópica, síndrome de HELLP e ruptura uterina, manifestam-se com clínica semelhante.

Adicionalmente, o diagnóstico de PA pode não ser confirmado pela detecção de níveis elevados de amilase sérica, devido aos níveis falsamente baixos da actividade da amilase em doentes com hipertrigliceridemia. Nestas situações, a medição da lipase sérica deverá ser feita para se estabelecer o diagnóstico de PA. A ecografia abdominal permite excluir etiologia litiásica como causa de PA gravídica. No caso descrito a paciente apresentava uma concentração de TG superiores a 1000 mg/dl no terceiro trimestre, mas não manifestava clínica sugestiva de PA. O valor de amilase sérica era de 157 UI/l (N: 30-110 UI/l), o que aumentava a suspeita de PA, mas o valor de lipase era normal. Por não haver clara evidência diagnóstica clínica nem analítica de PA, optou-se por uma abordagem mais conservadora com vigilância dos parâmetros de função hepática e instituição de dieta com restrição de gorduras e suplementos de óleos de peixe.

A restrição calórica, com redução da ingestão de gorduras até 10,7% do total de calorias diárias, está preconizada nestes casos^{8,9}.

Os ácidos gordos omega 3 protegem contra a PA devido ao seu efeito na redução da síntese de TG¹⁰. Charles *et al*⁸ mostraram no seu estudo a eficácia e segurança da administração de ácidos gordos poliinsaturados omega 3 sob a forma de óleos de peixe na hipertrigliceridemia severa da gravidez na dose de 12 g/dia (três comprimidos de 1 g às refeições e ao deitar).

O tratamento habitual no caso de uma PA consiste numa nutrição parentérica total sem lipídeos, fluidoterapia e analgesia eficaz¹¹.

Na PA gestacional a extração fetal, seja por parto induzido ou por cesariana, permite uma descida de 15 a 25% dos níveis de TG nas primeiras 24 horas¹². Esta abordagem está dependente da idade gestacional do feto e da gravidade da PA. No caso descrito, a paciente apresentava 34 semanas de gestação, não havia evidência de sofrimento fetal e estava clinicamente assintomática, sendo o parto induzido apenas às 37 semanas visto que respondeu favoravelmente à abordagem conservadora com restrição de gorduras. Imediatamente após o parto houve uma redução dos níveis de TG de acordo com o descrito na literatura.

A paciente descrita neste caso respondeu efi-

cazmente ao regime dietético, sem necessidade de outras intervenções, nomeadamente farmacológica. As estatinas estão contra-indicadas na gravidez, assim como a administração de fibratos e de ácido nicotínico¹³. A não recomendação destes fármacos durante a gestação limita a abordagem terapêutica na hipertrigliceridemia severa da gravidez.

Alguns estudos mostraram a eficácia da administração de heparina endovenosa em doses terapêuticas hipocoagulantes (10.000 U/dia)^{14,15}. A heparina estimula a libertação da LPL endotelial permitindo a degradação dos TG por esta enzima. Porém, este efeito é auto-limitado, uma vez que a heparina causa uma redução do stock de LPL endotelial, com aumento paradoxal dos níveis de TG.

A insulina também foi utilizada nalguns trabalhos com sucesso, o que é explicado pela sua acção estimulante sobre a actividade da LPL^{16,17}.

Apesar da eficácia da plasmáferese não estar totalmente comprovada, nalgumas situações de hipertrigliceridemia grave na gravidez permitiu uma rápida descida dos níveis de TG^{18,19}. Yet *et al*¹⁹ mostraram uma redução dos TG de 63% após a primeira sessão e de 83% após a segunda. Esta técnica apresenta vários inconvenientes: elevado custo (1500 euros por procedimento), riscos inerentes à abordagem vascular (infecção, hemorragia), desequilíbrios hidroelectrolíticos e ainda consequências mal conhecidas na perfusão placentar em virtude de flutuações hemodinâmicas¹⁸.

CONCLUSÃO

A hipertrigliceridemia severa da gravidez é uma condição rara. A pancreatite aguda constitui a complicação mais grave com elevada mortalidade materno-fetal (20%).

As recomendações terapêuticas são difíceis de estabelecer devido à escassez de dados na literatura e à contra-indicação durante a gravidez dos principais fármacos usados habitualmente na hipertrigliceridemia.

O caso clínico apresentado ilustra a importância do diagnóstico precoce e instituição de medidas estratégicas relativamente simples, como a restrição de gorduras e vigilância apertada, na prevenção de pancreatite aguda em grávidas com hipertrigliceridemia severa.

BIBLIOGRAFIA

1. Bute NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: S1256.
2. Homko CJ, Silvan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 119.
3. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 430.
4. Perrone G, Critelli C. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. A clinical case report. *Minerva Gynecol* 1996 Dec; 48(12): 573-576.
5. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (suppl 1): S47.
6. Niegowska J, Bednarska-Makaruk M. Lipid-lipoprotein profile in pregnant women with primary hypertension and in normotensive pregnant women with positive family history of hypertension. *J Hypertens Suppl* 1993; 11: S74-75.
7. Exbrayat V, Morel J, De Filippis J-P, Tourne G, Jospe R, Auboyer C. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy. A case report. *Ann Franç d'Anest et Réanim* 2007; 26: 677-679.
8. Charles J, Glueck, Pat Streicher, Ping Wang, Dennis Sprecher, James M. Falko. Treatment of Severe Familial Hypertriglyceridemia During Pregnancy With Very-Low-Fat Diet and n-3 Fatty Acids. *Nutrition* 1996; 12(3): 202-205.
9. Sanders SL, Iverius PH, Wilson DE. Successful hyperlipemic pregnancy. *JAMA* 1991 Apr 10; 265(14): 1858-1860.
10. Schmidt EB, Dyerberg J. Omega-3 fatty acids. *Drugs* 1994; 47: 405.
11. Güsoy A, Kulaksizoglu M, Sahin M, Ertugrul DT, Ozer F, Tutuncu NB, Demirag. Severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis during pregnancy NG. *J Natl Med Assoc* 2006 Apr; 98(4): 655-657.
12. Glueck CJ, Christopher C, Mishkel MA, Tsang RC, Mellies MJ. Pancreatitis, familial hypertriglyceridemia, and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 755-761.
13. Hosokawa A, Bar-Oz B, Ito S. Use of lipid-lowering agents (statins) during pregnancy. *Can Fam Physician* 2003; 49: 747-749.
14. Henzen C, Rock M, Schnieper C, Heer K. Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1242-1248.

15. Watts GF, Cameron J, Henderson A, Richmond W. Lipoprotein lipase deficiency due to long-term heparinization presenting as severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Postgrad Med J* 1991; 67: 1062-1064.
16. Monga A, Arora A, Makkar RP, Gupta AK. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis-treatment with heparin and insulin. *Indian J Gastroenterol* 2003 May-Jun; 22(3): 102-103.
17. Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. *Ver Med Chil* 2001 Dec; 129(12): 1373-1378.
18. Niro J, Sapin V, Constantin J-M, Cotte B, Lebel A, Roszyk L, Eglizot R, Tauveron, Jacquetin B, Le'mery D, Gallot D. Management of gestational hypertriglyceridemia by plasmapheresis. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 2007; 35: 1133-1135.
19. Yeh JH, Chen JH et al. Plasmapheresis for hyperlipemic pancreatitis. *J Clin Apheresis* 2003; 18: 181-185.