

Alterações hepáticas da gravidez

Liver disorders in pregnancy

Priscila Pollo-Flores¹
Leda Ferraz²
Patrícia de Fátima Lopes³
Luciano Marcolino⁴
Joffre Amim-Júnior⁵
Jorge Rezende-Filho⁵
Antônio Braga^{5,6}

Palavras-chave

Gravidez
Hepatopatias
Esteatose hepática
Síndrome HELLP
Pré-eclâmpsia

Keywords

Pregnancy
Liver diseases
Fatty liver
HELLP syndrome
Pre-eclampsia

Resumo

A gestação é um período de significativas modificações no organismo materno, que objetivam promover a homeostase do binômio materno-fetal. Sob o ponto de vista hepático, demais das alterações conspícuas à gravidez, deve o obstetra detectar precocemente anomalias envolvendo o fígado, que complicam até 3% das gestações e são responsáveis por elevada mortalidade materna e perinatal. Por outro lado, certas doenças hepáticas têm sua história natural modificada quando ocorrem durante a gestação, demandando cuidados especiais de uma equipe multidisciplinar que envolva o obstetra e o hepatologista. Este artigo revisa as modificações fisiológicas do sistema hepático na gravidez, assim como suas alterações hepáticas mais prevalentes no Brasil. O objetivo é auxiliar e fornecer orientações ao obstetra e guiar o melhor cuidado das pacientes a fim de prevenir e reduzir as complicações hepáticas na gravidez.

Abstract

Pregnancy is a period of significant changes in the mother's organism aimed at promoting the mother-fetus homeostasis. From the hepatic standpoint, the obstetrician should detect early the abnormalities attacking the liver, which complicates up to 3% of pregnancies and are responsible for high rates of maternal and perinatal mortality. On the other hand, some liver diseases have their natural evolution changed when they occur during the pregnancy, requiring special care of a multidisciplinary team involving obstetrician and hepatologist specialists. This study presents the physiological changes of the hepatic system during pregnancy, as well as the most prevalent pregnancy hepatic disorders occurring in Brazil. It aims to help the obstetrician and guide the best patient care to prevent and reduce hepatic complications in pregnancy.

Estudo realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil e na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹Professora Adjunta Doutora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

²Doutorando em Ciências Médicas pela UFF – Niterói (RJ), Brasil.

³Professora Adjunta Doutora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

⁴Chefe do Serviço de Obstetria do Hospital Universitário Antonio Pedro da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

⁵Professor de Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Faculdade de Medicina da UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁶Professor Adjunto Doutor de Obstetria da Faculdade de Medicina da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Antônio Braga – Centro de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense – Rua Marquês do Paraná, 303 – Centro – CEP: 24033-900 – Niterói (RJ), Brasil – E-mail: bragamed@yahoo.com.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A gravidez é um momento de alterações hormonais expressivas que desencadeiam modificações na fisiologia de todo o organismo materno. O fígado, maior glândula (endócrina e exócrina) e o segundo maior órgão do corpo humano, cursa com substancial adaptação ao estado gestacional, como também pode interferir na evolução da gravidez, daí a importância de seu estudo pelo obstetra¹.

Se, por um lado, sabe-se que a gravidez está associada a alterações laboratoriais hepáticas sem significado clínico, por outro, doenças hepáticas inerentes à gestação podem determinar um grave desfecho materno-perinatal. Além disso, doenças hepáticas prevalentes e crônicas podem interferir no desenvolvimento normal da gestação. Dessa forma, o diagnóstico específico da doença hepática na gestante é fundamental para orientar o acompanhamento, o tratamento e evitar complicações maternas e ao seu conceito².

Metodologia

Para a realização desta revisão, foram pesquisados trabalhos publicados na base de dados do PubMed/Medline nos últimos 30 anos (1986-2015). Utilizando-se dos descritores apresentados a seguir, foi encontrado, nas respectivas bases de dados, o seguinte número de artigos: “pregnancy and liver disease” (15.944/9.038 artigos), “fatty liver of pregnancy” (2.392/2.800 artigos), “HELLP syndrome” (2.325/2.304) e “intrahepatic cholestasis of pregnancy” (707/920 artigos). Foram excluídos os artigos que não foram escritos em Inglês, Francês, Espanhol ou Português e demais de relatos de casos ou de revisão da literatura publicada há mais de 10 anos. Foram lidos 250 artigos na íntegra, sendo selecionados os 10% mais relevantes para a confecção desse trabalho.

A despeito dos autores dessa revisão terem priorizado a seleção de metanálise e de ensaio clínico randomizado, foram incluídos consensos e recomendações de sociedades médicas especializadas, além de séries de casos apresentadas por *experts*.

Alterações hepatofisiológicas da gravidez

Dentre as modificações clínicas da gravidez com repercussão hepática, sinala-se que, a despeito do aumento do débito cardíaco e da frequência cardíaca materna, o fluxo sanguíneo hepático encontra-se constante. A motilidade da vesícula biliar encontra-se reduzida, notadamente pela ação

dos estrógenos e da progesterona, predispondo ao acúmulo de lama biliar e à formação de cálculos³. Os parâmetros de normalidade dos exames laboratoriais relacionados ao fígado também podem sofrer alterações fisiológicas na gestação. A queda da albumina sérica ocorre pelo aumento do volume plasmático, assim como a manifestação de anemia, principalmente no final da gestação. O ácido úrico sérico também estará reduzido na gravidez. Os níveis de colesterol total e de triglicérides elevam-se significativamente. A dosagem de marcadores de lesão hepatocelular, como as aminotransferases, não apresenta alteração na gestação, bem como os exames de função hepática caracterizados pelo tempo de atividade da protrombina (TAP) e bilirrubinas. Os níveis circulantes de fosfatase alcalina estão aumentados, sobretudo pela produção placentária, enquanto o nível de gama-glutamil transferase encontra-se normal.

Doenças autoimunes, como a hepatite autoimune, podem levar a uma imunossupressão reduzida nesse período, bem como em pacientes pós-transplante de fígado. Isso se deve porque a gravidez representa um período de especial tolerância imunológica pela presença do feto, este com identidade genética única, verdadeiro aloenxerto a desenvolver-se nas entranhas maternas. Entretanto, no puerpério, a atenção deve ser redobrada pelo risco de reativação imunológica e rejeição em transplantadas⁴.

Pouco auxilia o exame físico do fígado na gestante com doença hepática, visto que, além do útero gravídico, o estado de hiperestrogenismo, próprio da gravidez, pode ocasionar o aparecimento de telangiectasias e eritema palmar, encontrados nas doenças hepáticas crônicas^{1,3}.

Os exames de imagem para hepatologia na gravidez devem ser solicitados sempre à luz dos riscos e benefícios impostos pela teratogênese. A ultrassonografia de abdome pode ser realizada sem riscos, mas dependendo da idade gestacional, sua capacidade de predição pode estar reduzida pelo volume uterino. A tomografia computadorizada (TC) de abdome-pelve deve ser evitada pelo efeito fetal deletério da energia ionizante. A dose de radiação igual ou superior a 50 mGy é considerada ominosa ao conceito, pois eleva o risco de neoplasias na infância⁵. Já a ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome-pelve, por não utilizar radiação ionizante, pode substituir a tomografia em diversas oportunidades. É controverso o uso do contraste gadolínio nos exames de RNM na gravidez; seu emprego deve ser excepcional⁶.

Exames invasivos como a biópsia hepática encontram-se claramente contraindicados na gravidez, exceto em situações extremas (como na investigação oncológica, ou mesmo na

propedêutica da insuficiência hepática aguda). Nestes casos, a biópsia hepática deve, preferencialmente, ser realizada pela via transjugular^{2,3}.

Exames mais atuais como a elastografia, importante e já consolidada no diagnóstico de fibrose hepática, apresentam poucos estudos em obstetrícia, mas são bastante promissores em algumas situações, dentre as quais a investigação da restrição de crescimento intrauterino relacionado às doenças placentárias e a pesquisa da elasticidade (*stiffness*) cervical durante a gestação⁷. Além disso, este novo método pode também auxiliar no diagnóstico diferencial entre síndrome HELLP (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) e fígado gorduroso da gravidez, quando existe hipertensão arterial sistêmica dificultando esse diagnóstico diferencial⁸.

Não apenas a gravidez impõe modificações ao fígado, como esse órgão pode determinar complicações obstétricas. Sabe-se que as desordens hepáticas podem acometer até 3% das gestações, o que não é desprezível. Dessas alterações, vale salientar as doenças hepáticas específicas da gravidez: a pré-eclâmpsia, a síndrome HELLP (hemólise, alteração das enzimas hepáticas, redução de plaquetas), o fígado gorduroso, a colestase intra-hepática e a hiperêmese gravídica, algumas das quais com elevados índices de morbimortalidade materna e perinatal². Na Tabela 1 podemos observar os diferentes aspectos clínicos dessas doenças hepáticas da gravidez.

O conhecimento das relações entre o fígado e essas importantes entidades clínicas é fundamental no atendimento multidisciplinar das grávidas acometidas por essas manifestações hepáticas e será pormenorizado adiante.

Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia, moléstia das teorias, tem etiopatogenia ainda desconhecida. Ao revés, são de todos conhecidos os fenômenos fisiopatológicos dessa importante doença multissistêmica da gravidez, notadamente sob o compartimento hepático. Da lesão endotelial, observa-se deposição de fibrina nos sinusoides entre as placas dos hepatócitos, determinando agregação plaquetária e conseqüente trombocitopenia¹. Os níveis séricos de fosfatase alcalina e das aminotransferases elevam-se devido à lesão parenquimatosa hepática. Nesses casos, alterações laboratoriais características de coagulação intravascular disseminada (CID) são encontradas frequentemente, notadamente a redução dos níveis circulantes de fibrinogênio. A concentração sérica de bilirrubina se eleva quando há hemólise e o nível das aminotransferases aumenta acima de 10 vezes em relação ao valor superior da normalidade. A histologia hepática não

mostra inflamação, mas microtrombos na zona 1 (região centroacinar, próximo à tríade portal: artéria hepática, veia porta e ducto biliar)^{1,3}.

A ruptura hepática é uma das complicações mais catastróficas da pré-eclâmpsia. Essa situação mórbida, que costuma se instalar em pacientes com pré-eclâmpsia grave⁹, apresenta alta taxa de mortalidade e resulta da deposição de fibrina nos sinusóides hepáticos; pode ocorrer também em decorrência do crescimento e ruptura de adenoma hepático durante a gravidez. Essas pacientes exibem sintomatologia exuberante, com dor abdominal em epigastro e hipocôndrio direito (pela distensão da cápsula de Glisson), seguida por hipotensão (quando ultimada a rotura da víscera e instalado o hemoperitônio). A hemorragia intraparenquimatosa precede, algumas vezes, a ruptura propriamente dita, e piora a distensão da víscera e a dor referida pela paciente. Os achados laboratoriais revelam, no prenúncio da rotura hepática, elevação sérica das aminotransferases e plaquetopenia, que devem ser minuciosamente investigados (Tabela 2). Os métodos de imagem disponíveis, como a ultrassonografia, TC e RNM, devem ser usados e o tratamento é cirúrgico. O hematoma subcapsular diagnosticado em pacientes hemodinamicamente estáveis, mediante métodos de imagem, deve ser tratado inicialmente de forma conservadora, alertando-se o serviço de cirurgia vascular para essa situação^{2,10}. Não se deve intervir nesses casos, sendo contraindicada punção descompressiva ou mesmo drenagem do hematoma. Nos casos de rotura hepática ocorrida fora de centros terciários, na ausência de cirurgias gerais experimentados, quadro comum nas maternidades sediadas fora de hospital geral, pode-se estabilizar a paciente com o tamponamento hepático mediante o emprego de compressas, previamente contadas, envolvendo o fígado e controlando a hemorragia, por vezes, cataclísmica. Isso pode dar tempo para a transferência da paciente para unidades de referência no tratamento de complicações cirúrgicas da gravidez para a realização da hepatectomia parcial, por vezes a única e derradeira solução.

Síndrome HELLP

A síndrome HELLP, que está intimamente relacionada à pré-eclâmpsia, ocorre em 1/1000 gestantes¹¹, acometendo, pelo geral, grávidas no terceiro trimestre. O prognóstico reflete sua gravidade, apresentando mortalidade perinatal em torno de 10 a 60%, e materna em 1,5 a 5% dos casos¹². É pouco frequente antes da 27ª semana de gravidez, podendo se manifestar em cerca de 30% das vezes no puerpério. Mulheres heterozigotas para o Fator V de Leiden apresentam maior predisposição a essa grave intercorrência obstétrica³.

Embora não seja específica, dor abdominal em quadrante superior direito acompanhada de náuseas e vômitos pode delimitar o diagnóstico, notadamente quando associadas às alterações laboratoriais que definem a síndrome: presença de esquizócitos no sangue periférico com aumento de bilirrubina devido à hemólise, elevação sérica das enzimas hepáticas e plaquetopenia. Achados clínicos tardios, como CID e edema agudo de pulmão, podem estar presentes. A gravidade da plaquetopenia, os níveis séricos elevados de lactato desidrogenase e das aminotransferases correlacionam-se com o prognóstico das pacientes.

Sibai *et al.*¹¹ demonstraram que a presença na biópsia hepática de hemorragia periportal e/ou necrose periportal não se correlacionaram com alterações nos exames de função hepática. Em fases precoces, o depósito de fibrina nos sinusóides e sangramento no espaço de Disse já são demonstrados. As complicações mais frequentes da síndrome HELLP são a CID, o descolamento prematuro de placenta, o edema agudo de pulmão e a insuficiência renal aguda, sendo que infarto e ruptura hepática são as consequências finais mais catastróficas. A taxa de mortalidade materna oscila em torno

Tabela 1 - Comparação dos aspectos clínicos das doenças hepáticas relacionadas ou não à gravidez

Sinais ou sintomas	Doenças associadas com a gestação (Trimestre)	Doenças não relacionadas à gestação
Prurido	Colestase intra-hepática da gestação (2º ou 3º)	Cirrose biliar primária Hepatotoxicidade medicamentosa
Icterícia	Hiperêmese gravídica (1º) Colestase intra-hepática da gestação (2º ou 3º) Síndrome de Dubin-Johnson (2º ou 3º) Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º) Síndrome HELLP (2º ou 3º)	Coledocolitíase Hepatite viral aguda Hepatotoxicidade medicamentosa Exacerbação da doença hepática subjacente: hepatite crônica, doença autoimune, doença de Wilson, cirrose biliar primária
Dor abdominal superior (epigástrica ou quadrante superior direito)	Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º) Síndrome HELLP (2º ou 3º) Ruptura hepática aguda (3º) Síndrome Budd-Chiari (3º)	Doença do trato biliar Refluxo gastroesfágico Hepatite viral aguda Doença ulcerosa péptica
Náusea ou vômito	Hiperêmese gravídica (1º) Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º) Síndrome HELLP (2º ou 3º)	Doença do trato biliar Hepatite viral aguda Hepatotoxicidade medicamentosa Síndrome viral
Trombocitopenia com ou sem coagulação intravascular disseminada	Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º) Síndrome HELLP (2º ou 3º)	Hepatite fulminante Cirrose Púrpura trombocitopênica trombótica Síndrome hemolítica urêmica
Dor de cabeça	Síndrome hemolítica urêmica Púrpura trombocitopênica trombótica Síndrome HELLP (2º ou 3º) Esteatose hepática aguda da gestação (3º)	
Lesão renal aguda	Síndrome hemolítica urêmica Púrpura trombocitopênica trombótica Esteatose hepática aguda da gestação (3º)	
Plaquetas baixas	Síndrome hemolítica urêmica Púrpura trombocitopênica trombótica Síndrome HELLP (2º ou 3º) Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º)	
Estado mental alterado	Púrpura trombocitopênica trombótica Eclâmpsia Esteatose hepática aguda da gestação (3º)	
Febre	Púrpura trombocitopênica trombótica	
Hipertensão	Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º)	
Apreensão	Eclâmpsia	
Aumento das enzimas hepáticas	Síndrome hemolítica urêmica Púrpura trombocitopênica trombótica Síndrome HELLP (2º ou 3º) Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º)	
Coagulação intravascular disseminada	Púrpura trombocitopênica trombótica Esteatose hepática aguda da gestação (3º)	

HELLP: *Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count* (Hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas).

de 1%; já a de mortalidade perinatal atinge 30% e o parto imediato está indicado para minimizar os danos causados por essa síndrome¹⁰.

As manifestações hepáticas da síndrome HELLP são indicativas de gravidade, mas não possuem tratamento específico. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com outras doenças como a esteatose hepática aguda da gravidez, hepatites agudas graves, demais da anemia hemolítica-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome do anticorpo antifosfolípido³ (Tabela 2).

O tratamento da paciente com síndrome HELLP é predominantemente de suporte, com controle pressórico adequado (com hidralazina ou nifedipina, preferencialmente),

monitorização fetal e a escolha do melhor momento para o parto que permite a normalização do quadro clínico e das alterações laboratoriais em aproximadamente duas semanas. O sulfato de magnésio, sistematicamente indicado nesses casos, é administrado via venosa para prevenir a convulsão eclâmptica nessas pacientes. Alguns estudos com esteroides (dexametasona, 10 mg endovenoso 12/12 h) foram realizados com resultados controversos no que tange ao aumento dos níveis plaquetários¹³. No momento, as evidências científicas não embasam o uso de corticoide de rotina¹⁴, estando restrito à sua indicação-mor em obstetrícia, que é a aceleração da maturidade pulmonar em gestações com menos de 34 semanas⁹. Medidas de suporte de hemoterapia com reposição de plasma,

Tabela 2 - Diagnóstico diferencial das doenças hepáticas específicas da gravidez

Doença	Trimestre	Características clínicas	Patogênese-fisiológica	Patogênese-componentes moleculares	Diagnóstico laboratorial								Histologia	Tratamento
					Bili	Amino-transferases	AU	Ácidos biliares	Fosfatase alcalina	Plaquetas	TP/TPT	Proteína na urina		
Hiperêmese gravídica	1º	Náusea, vômito, perda de peso, deficiência nutricional	Fome, motilidade gástrica, fatores hormonais e psicológicos	Mutação genética de LCHAD, deficiência da palmitoil transferase I	<5 mg/dL	1-2 x	N	N	1-2 x	N	N	N	Sem distinção histopatológica; tecido normal ou necrose dos hepatócitos, esteatose,	Suporte, reidratação
Colestase intra-hepática da gestação	2º e 3º	Pruridos, icterícia, fadiga, dor abdominal, sem inflamação	Fatores hormonais	Mutação genética de MDR3 e BSEP	<5 mg/dL	1-4 x	N	30-100 x	1-2 x	N	N	N	Coolestase centrilobular, sem inflamação	Ácido ursodeoxicólico ou colestiramina, parto de pré-termo
Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia	2º e 3º	Hipertensão, edema, proteinúria, déficits neurológicos	Trombo-capilar, depósito de fibrina, disfunção endotelial, ativação da coagulação	Remodelamento vascular, oxidação de ácido graxo e fatores imunológicos	<5 mg/dL	1-100 x	↑	N	1-2 x	↓	++↑	↑	Hemorragia periportal, necrose, depósito de fibrina; pode ser visto gordura microvesicular	Medicações anti-hipertensivas, sulfato de magnésio
Esteatose hepática da gestação	3º	Náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, icterícia, hipoglicemia	Infiltração de gordura microvascular	Mutação genética de LCHAD	<5 mg/dL	1-5 x	↑	N	1-2 x	++↓	↑	++↑	Gordura microvesicular	Indução ao parto
Síndrome HELLP	3º	Dor abdominal, náusea, vômito, edema, hipertensão, proteinúria	Trombo-capilar, depósito de fibrina, disfunção endotelial, ativação da coagulação	Remodelamento vascular, oxidação de ácido graxo e fatores imunológicos	<5 mg/dL	1-100 x	↑	N	1-2 x	++↓	++↑	++↑	Necrose, hemorragia periportal, depósito de fibrina	Indução ao parto
Ruptura hepática	-	-	-	-	++↑	2-100 x	N	N	↑	++↓	++↑	N	-	-

Bili: bilirrubina; AU: ácido úrico; TP/TPT: tempo de protrombina/tempo parcial tromboplastina, LCHAD: hidroxilacil-CoA desidrogenase de cadeia longa; N: normal

fator VII e fatores de coagulação podem ser necessárias assim como a prevenção da hipovolemia³. Por fim, salienta-se que essas pacientes têm risco elevado de cursar com nova síndrome HELLP em gravidez subsequente.

As complicações hepáticas como hematomas subcapsulares, hemorragia e ruptura hepática são desfechos graves. Em caso de hemorragia sem ruptura, a paciente pode ser tratada conservadoramente com reposição de produtos sanguíneos e hemoderivados, além de estrita monitorização hemodinâmica em unidade de terapia intensiva. Na ruptura ou iminência de ruptura demonstrada por método de imagem ou expansão do hematoma, a laparotomia pode ser o único procedimento capaz de salvar a paciente. Embolização da artéria hepática é uma alternativa em casos menos catastróficos³.

Esteatose hepática aguda da gravidez

Esta entidade foi descrita inicialmente em 1934 e denominada “atrofia amarela aguda do fígado”. Não obstante rara, a esteatose hepática da gravidez determina elevado obituário materno e perinatal, sendo muitas vezes subdiagnosticada. É uma complicação clínica de maior prevalência no terceiro trimestre, sobretudo entre a 30^a e a 38^a semana de gravidez⁹. Em seu substrato histopatológico, observa-se infiltração gordurosa microvesicular nos hepatócitos, predominantemente pericentral e nas zonas 2 (região intermediária ou médio zonal) e 3 (região periacinar, próxima à veia centro lobular, área mais hipóxica)^{1,15}.

Nessas pacientes, há uma citopatia mitocondrial causada por alteração molecular, determinando uma deficiência enzimática que interfere na oxidação dos ácidos graxos. Esses ácidos graxos, de cadeia longa, não metabolizados, atingem a circulação materna, onde desempenham hepatotoxicidade. O defeito da beta oxidação dos ácidos graxos se manifesta mais intensamente no final da gestação, quando o organismo materno é mais dependente de ácidos graxos como fonte primária de energia¹.

O papel dos ácidos graxos na fisiopatogenia da esteatose aguda na gestação é sujeito de investigações; mas observa-se que gestantes com fetos com deficiência de enzima oxidativa, como ocorre na mutação do gene codificador da hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD), cursam com 18 vezes maior risco de desenvolver essa grave doença hepática¹⁶. No entanto, apenas a presença dessa mutação não é suficiente para determinar a ocorrência da esteatose hepática, apontando para outras etiopatogenias.

Essas pacientes exibem sintomatologia clínica vaga, caracterizada por desconforto ou dor abdominal em hipocôndrio

direito ou epigastro, náuseas, vômitos e fadiga. Esses sintomas, muitas vezes, são atribuídos à própria gravidez, o que dificulta e atrasa o diagnóstico. À medida que a doença evolui, pode aparecer icterícia, encefalopatia e outros sinais de disfunção hepática grave como ascite ou mesmo anasarca. A hipoglicemia é um achado frequente nessas pacientes. A insuficiência renal pode complicar o quadro e aumentar substancialmente a mortalidade. Foi descrito *diabetes insipidus* no período periparto e pós-parto imediato, embora o mecanismo seja pouco elucidado².

Os exames laboratoriais nesses casos exibem elevação de aminotransferases, alteração do TAP, tempo de tromboplastina parcial ativada e redução de fibrinogênio com consequente aumento dos produtos de degradação da fibrina. Acidose láctica e hiperuricemia são encontradas amiúde. Os níveis séricos das aminotransferases podem oscilar na faixa dos 200 mg/dL, raramente ultrapassando 500 mg/dL, o que dificulta sobremaneira o diagnóstico¹⁷. A ultrassonografia hepática pode demonstrar hiperecogenicidade intensa, que embasa o diagnóstico. A TC de abdome com contraste e estudo dinâmico é bastante útil, salientando-se que o contraste iodado não está contra-indicado na gravidez. A RNM de abdome também é utilizada e fornece esclarecimentos, sobretudo quanto a hematomas e ruptura hepática. Pode-se instalar CID, que, pelo geral, é manifestação tardia e sinal prognóstico desfavorável. A paciente evolui, muitas vezes, com hemorragia, encefalopatia hepática, icterícia e falência renal¹⁸.

O diagnóstico de certeza é concluído com a biópsia hepática, demonstrando esteatose microvesicular predominantemente nas zonas centrais com desarranjo lobular, inflamação periportal leve e colestase¹⁸. A segurança da realização deste procedimento invasivo impede que, na maioria dos casos, seja utilizada. Desta forma, o diagnóstico baseia-se na clínica e, também, nos critérios de Swansea.

O diagnóstico diferencial principal a ser realizado é com a síndrome HELLP, tendo em comum à idade gestacional alterações clínicas (como icterícia, CID, encefalopatia e alterações renais) e laboratoriais (alteração de enzimas hepáticas)¹⁸ (Tabela 2). Além disso, as hepatites virais precisam ser descartadas devido à prevalência, sobretudo a hepatite E e por herpesvírus.

O tratamento da paciente deve ocorrer em unidade de tratamento intensivo, com equipe multidisciplinar envolvendo o obstetra, o hepatologista e o intensivista. O parto imediato deve ser realizado, sobretudo na presença de gravidade clínica, como insuficiência renal, encefalopatia e CID. A opção

entre cesariana e parto vaginal dependerá de cada caso, da urgência na resolução da complicação clínica e das condições cervicais. O parto vaginal cursa com menos hemorragia, o que é sempre desejável nesses casos. Todavia, em pacientes com importante deterioração clínica, na vigência de colo desfavorável, é a cesariana a melhor via de parto. O uso de ocitocina e de fator VII (2,4 mg) intravenoso, em até dois bolus, podem ser realizados no pós-parto para controle da hemorragia¹. O recém-nato deve ser rastreado para defeitos enzimáticos na oxidação de ácido graxos.

A plasmaférese pode ser utilizada em casos mais graves de falência hepática com risco de morte materna elevada, quando o transplante hepático pode ser também necessário^{2,3}.

Colestase intra-hepática da gravidez

A colestase intra-hepática da gravidez é a mais frequente doença hepática relacionada à gestação e a segunda causa de icterícia, depois das hepatites virais. Acomete cerca de 0,5 a 1% das grávidas nos Estados Unidos da América⁹, pelo geral após a vigésima semana gestacional. Conquanto condição materna benigna, pode determinar até 20% de mortalidade fetal¹⁻³. Existe predisposição étnica e familiar demonstrada em diversos estudos, bem como maior ocorrência em múltiparas. A doença é mais comum em alguns países como Chile e Bolívia e apresenta variação sazonal, sendo mais comum no inverno¹⁹.

Sua fisiopatogenia não está bem esclarecida, mas parece ter relação com hiperestrogenismo¹⁻³. A ocorrência no segundo e terceiro trimestres reforçam o papel hormonal. Algumas alterações moleculares já foram descritas como mutações de nucleotídeos únicos nos genes que codificam a proteína de resistência à múltiplas drogas (MDR3) e proteínas hepatobiliares de transporte de fosfolípidos e sais biliares (ABCB4, ABCB11 e BSEP) através da membrana canalicular³.

Alteração dos níveis circulantes de LDL-c (colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade) e HDL-c (colesterol associado à lipoproteína de alta densidade) precedem as manifestações clínicas e correspondem à anormalidade precoce caracterizada por elevação de LDL-c e redução de HDL-c²⁰.

O quadro clínico típico da colestase intra-hepática da gravidez é caracterizado por prurido moderado a intenso e icterícia em 20% dos casos. O prurido inicia-se pela palma das mãos e sola dos pés e ascende, levando a escoriações em todo corpo. A sintomatologia costuma ser mais pronunciada no período noturno². Os níveis de ácidos biliares estão aumentados, assim como os de fosfatase alcalina, das aminotransferases e da bilirrubina (que não costuma ultrapassar

6 mg/dL). Os níveis séricos da gama-glutamil transferase mantêm-se normal, bem como o da 5' nucleotidase. Os ácidos biliares tóxicos estão mais elevados em proporção aos demais sais biliares, contribuindo para complicações maternas e, sobretudo, fetais. Estudo retrospectivo demonstrou que os níveis de ácidos graxos e o tempo de exposição fetal intra-útero aumentam o risco da síndrome de desconforto respiratório e eventos de asfixia neonatal²¹. Os níveis elevados de sais biliares estão, inclusive, associados com arritmias e morte fetal intrauterina, talvez a explicação pelo elevado obituario fetal²².

O diagnóstico desta afecção baseia-se no prurido e elevação sérica dos ácidos biliares. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com as hepatites agudas virais através de sorologias (Tabela 2). A ultrassonografia de abdome é indispensável quando há icterícia, a fim de descartar litíase biliar. As hepatites virais não apresentam curso diferenciado na gravidez, exceto pela hepatite E e pelo herpesvírus, que podem determinar disfunção hepática grave¹. O tratamento da colestase intra-hepática da gravidez objetiva proporcionar melhora dos sintomas maternos e redução do risco de óbito fetal. O ácido ursodesoxicólico na dose de 10 a 15 mg/kg, de propriedade hidrofílica, permite a redução do ácido cólico e o aumento do ácido quenodesoxicólico materno e protege os hepatócitos em relação à toxicidade biliar, além de ser cardioprotetor para o concepto. Seu uso é relatado como seguro no terceiro trimestre²². A colestiramina sequestra os ácidos biliares e aumenta sua eliminação nas fezes. O seu uso eleva a taxa de morbidade materna, por impedir a absorção adequada de vitaminas lipossolúveis, assim contribuindo para sangramento pré- e pós-parto. O emprego de s-adenosil-L-metionina restaura o sistema glutatona hepático e reduz o prurido materno. S-adenosil L-metionina é menos efetiva que o ácido ursodesoxicólico, mas pode apresentar efeito aditivo em casos difíceis de tratar^{2,3}. Alguns fármacos indutores enzimáticos foram testados com resultados variáveis, como o fenobarbital. Os anti-histamínicos, bastante utilizados em nosso meio, podem aliviar o prurido, principalmente noturno, pela sedação. A rifampicina tem a capacidade de reduzir o prurido em até 77% dos casos, mas possui efeitos adversos maternos. Os corticoides (dexametasona, 12 mg/dia por 7 dias) podem ser usados e auxiliam na maturidade pulmonar fetal, mas não aliviam o prurido com mais eficiência que o ácido ursodesoxicólico.

Em situação clínica de prurido extremo e não responsivo aos tratamentos apresentados, pode-se indicar a plasmaférese, que se apresenta como alternativa extremada, mas com bons

resultados. No entanto, é importante frisar que o parto possibilita o desaparecimento dos sintomas, das alterações laboratoriais e reversão completa da sintomatologia²². Dentre as repercussões tardias dessa doença, não obstante esteja descrita maior probabilidade de doenças hepatobiliares em conceptos que se desenvolvem nesta situação, ainda não há delineada uma estratégia específica para eles³. Sob o ponto de vista materno, em estudo de seguimento em longo prazo na Suécia, arrolando mulheres com história de gestações com colestase intra-hepática, evidenciou-se maior risco de ocorrência de neoplasias hepatobiliares, doenças autoimunes como tireoidopatias e diabetes mellitus, além de doenças cardiovasculares²³. De modo geral, o prognóstico materno é bom e considera-se uma anomalia benigna da gestação, não obstante sua tanásica correlação fetal.

Hiperêmese gravídica

A presença de vômitos incoercíveis no primeiro trimestre pode sinalizar hiperêmese gravídica. Essa situação acomete 0,3 a 2% das gestações⁹, sendo agravada pela perda de peso, desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos e elevação sérica das enzimas hepáticas, notadamente as aminotransferases, pelo geral, acima de 250 UI/L.

Os fatores de risco para sua ocorrência são idade jovem, primiparidade, obesidade, feto do sexo feminino e doença trofoblástica gestacional. Em 60% das pacientes, os níveis séricos das enzimas hepáticas estão alterados⁹. O tratamento é de suporte e a evolução da gravidez é acompanhada de melhora dos sintomas. Em alguns casos, o concepto pode ter baixo peso ao nascimento. Em algumas gestantes, há hiperestímulo tireoidiano e o hipertireoidismo transitório pode ser encontrado. A icterícia, a despeito de ser um sinal pouco encontrado, associa-se com gravidade se concomitante ao hipertireoidismo.

A fisiopatogenia da hiperêmese é multifatorial, compreendendo aspectos hormonais, psicológicos, genéticos, entre outros. Há descrição do papel da motilidade gástrica e estados de desnutrição no aparecimento desta síndrome²⁴. Em relação aos fatores genéticos identificados, a alteração das enzimas LCHAD e carnitina-palmitoil transferase no feto está associada ao risco da doença, assim como a multiparidade e anomalias fetais. As manifestações clínicas são variáveis e o espectro é amplo, desde náuseas e vômitos até elevações séricas significativas das aminotransferases e icterícia. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com hepatopatias medicamentosas, alterações relacionadas à fun-

ção tireoidiana e hepatites virais (Tabela 2). Até 60% dos pacientes apresentam alterações tireoidianas caracterizadas por hipertireoidismo e hipotireoidismo².

Os vômitos persistentes e intensos podem desencadear desidratação, emagrecimento, cetose, hipocalcemia, e alcalose metabólica. Interessantemente, a gravidade do quadro clínico se correlaciona com a elevação sérica das aminotransferases³. O tratamento é conservador na grande maioria dos casos, reservando-se a internação para controle dos sintomas ou de nutrição parenteral. Geralmente, refeições em pequenos volumes e frequentes com baixo teor de gordura e alto teor de carboidrato, associadas ao tratamento medicamentoso, são suficientes para prosseguir a gestação sem maiores intercorrências.

O uso de antieméticos (metoclopramida ou ondasetrona), assim como anti-histamínicos (prometazina), é permitido e cursa com bom perfil de segurança. A suplementação com tiamina, sempre antecedendo a reposição de glicose, está indicada para evitar a encefalopatia de Wernicke²⁴. A recorrência em outras gestações é comum e a condição costuma se resolver ao final do primeiro trimestre.

Gravidez hepática primária

A gravidez hepática primária é evento raro, pouco descrita, e classicamente estudada no bojo das gravidezes ectópicas. Mas, por ser uma doença hepática específica da gravidez, será aqui também abordada. A evolução da gestação hepática não é comum e, algumas vezes, evolui com hemoperitônio e choque. Quando o feto consegue se desenvolver por mais semanas, sintomas de massa e dor em hipocôndrio direito são comuns²⁵.

A localização preferencial para essa implantação fetal aberrante é o lobo hepático direito. O diagnóstico desta gravidez ectópica deve levar sempre à interrupção da mesma pelo risco de ruptura e morte²⁵. Nos casos em que a gravidez vai avançada, e o diagnóstico da gravidez abdominal é tardio, a melhor conduta é aguardar o termo da gestação para realizar-se a laparotomia mediana, xifo-pubiana, a fim de que se possa extrair o concepto. No que tange à placenta implantada no fígado, sua dequitação não deve ser ultimada, pelo risco de hemorragia cataclísmica. Nesses casos, o cordão umbilical deve ser ligado o mais proximamente de sua inserção placentária, que deve calcificar e não perturbar mais a paciente. Vale citar que o metotrexate não se configura bom medicamento para essas pacientes, pelo risco elevado de necrose e choque séptico.

Considerações finais

Em vista da importância dos assuntos aqui abordados e do impacto destas doenças na vida da mulher e do nascituro, o diagnóstico específico e precoce das doenças hepáticas próprias da gravidez necessita ser aprimorado. Não são desprezíveis as taxas de morbimortalidade materna e perinatal na vigência das doenças hepáticas específicas da gravidez, como bem alerta a Tabela 3.

Esses diagnósticos consistem em desafio a ser superado pelos estudos e investigações apontando para um horizonte em que terapêuticas possam modificar a história natural dessas afecções.

É fundamental o trabalho multiprofissional envolvendo, notadamente, obstetras e hepatologistas, não apenas para o melhor emprego dos métodos diagnósticos, como também pelo tratamento específico dessas condições, à luz do binômio materno-fetal.

Tabela 3 - Prognóstico materno e perinatal

Doenças hepáticas específicas na gestação	Desfecho materno		Desfecho fetal		Desfecho neonatal
	Mortalidade materna	Morbidade	Mortalidade perinatal	Morbidade	
Colestase obstétrica	Cesarianas: 10-36% Hemorragia pós-parto: 2-22% Taxa de recorrência: 60-70%		10,6/1000 Passagem de mecônio: 12% 25% (tempo de protrombina)	Prematuridade: 7-25%	
Pré-eclâmpsia	Mortalidade: 1,8% Mortalidade: 2%		7-20% 14%	Prematuridade: 70% Restrição do crescimento intrauterino	
Síndrome HELLP	Descolamento de placenta: 16% Falha renal aguda: 8% Hematoma subescapular hepático: 1% Descolamento da retina: 1% Coagulação intravascular disseminada: 15% Edema pulmonar: 8% Recorrência: 2-6%	Falha hepática: 15%			
Fígado gorduroso da gravidez	10-21% Hipoglicemia Falha renal Pré-eclâmpsia: 20-40% Coagulação demorada	Falha hepática		27-33%	Mortalidade: 7%
Hiperêmese gravídica	Encefalopatia de Wernicke Psicose de Korasakoffs Mielinólise pontina Trombose venosa profunda		Baixo peso ao nascer		
Ruptura hepática e infarto	16-60% Coagulopatia Abscesso hepático Derrame pleural	Choque	40-60% Prematuridade		

Leituras suplementares

- Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, Balasubramanian KA, Eapen CE. Pregnancy-related liver disorders. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(2):151-62.
- Guntupalli SR, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med*. 2005;33(10):S332-9.
- Kamimura K, Abe H, Kawai H, Kamimura H, Kobayashi Y, Nomoto M, et al. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5183-90.
- Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):565-75.
- Goldberg-Stein S, Liu B, Hahn PF, Lee SI. Body CT during pregnancy: utilization trends, examination indications, and fetal radiation doses. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(1):146-51.
- Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros Jr RK. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):333-40.
- Kılıç F, Kayadibi Y, Yuksel MA, Adaletli İ, Ustaşaçoğlu FE, Öncül M, et al. Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(3):202-7.
- Duvekot J, Vermeer C, Neven L, De Man R, Steegers EA, Janssen HL, et al. [5-OR]: Transient elastography (TE) of the liver as a new diagnostic tool to discriminate between HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy (AFLP)? *Pregnancy Hypertens*. 2015;5(1):2-3.
- Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2334-58.

10. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002;51(6):876-80.
11. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(4):1000-6.
12. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(3):501-9.
13. Varol F, Aydın T, Gücer F. HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;73(2):157-9.
14. Katz L, Amorim M, Souza JP, Haddad SM, Cecatti JG; COHELLP Study Group. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reprod Health*. 2013;10:28.
15. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(3):182-93.
16. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):115-20.
17. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2):389-95.
18. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):897-906.
19. Bull LN, Hu D, Shah S, Temple L, Silva K, Huntsman S, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) in U.S. Latinas and Chileans: Clinical features, Ancestry Analysis, and Admixture Mapping. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131211.
20. Dann AT, Kenyon AP, Wierzbicki AS, Seed PT, Shennan AH, Tribe RM. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):106-14.
21. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-74.
22. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7134-41.
23. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *J Hepatol*. 2015;63(2):456-61.
24. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2011;118(11):1302-13.
25. Shippey SH, Bhoola SM, Royek AB, Long ME. Diagnosis and management of hepatic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt2):544-6.