

Colestase intra hepática da gravidez associada a hipertensão arterial gestacional

Intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with gestational high blood pressure

Aline de Freitas Fleury Curado
Centro Universitario de Volta Redonda - UniFOA
affccurado@hotmail.com

Anna Raquel Ribeiro Sá Freire
Centro Universitario de Volta Redonda - UniFOA
annaraquelrsf@gmail.com

Ian Xavier Paschoeto dos Santos
Centro Universitario de Volta Redonda - UniFOA
ianxavierr@gmail.com

Rebeca Magalhães Barros
Centro Universitario de Volta Redonda - UniFOA
rebeca.magalhaes.barros@gmail.com

Débora de Araújo Shalaguti
Centro Universitario de Volta Redonda - UniFOA
deborashalaguti@gmail.com

RESUMO

A Hipertensão Arterial Gestacional é uma das condições mais prevalentes durante a gravidez. Tem estreita relação com o desenvolvimento da placenta e, por isso, tem impacto na saúde materna e fetal, devendo ser controlada para que não evolua para eclâmpsia. Além disso, a colestase intra hepática da gravidez é uma doença sem causa estabelecida, que ocasiona obstrução das vias biliares e aumento sérico da fração direta da bilirrubina e das enzimas hepáticas, com potencial de toxicidade fetal e distúrbios hepáticos maternos. A paciente deste caso já havia apresentado episódio de eclâmpsia na gestação anterior e, na gestação atual, ocorreu exacerbação dos sintomas colestáticos e pressão arterial de difícil controle. Devido a isso, foi indicada cesariana com 35 semanas, com evolução favorável do estado de saúde da mãe e do neonato, ainda que pré-termo.

Palavras-chave: Colestase. Gravidez. Hipertensão arterial.

ABSTRACT

Gestational Arterial Hypertension is one of the most prevalent conditions during pregnancy. It is closely related to the development of the placenta and, therefore, has an impact on maternal and fetal health, and must be controlled so that it does not progress to eclampsia. In addition, intrahepatic cholestasis of pregnancy is a disease with no established cause, which causes obstruction of the bile ducts and an increase in serum levels of the direct fraction of bilirubin and liver enzymes, with the potential for fetal toxicity and maternal liver disorders. The patient in this case already had an episode of eclampsia in the previous pregnancy and, in the current pregnancy, there was an exacerbation of cholestatic symptoms and blood pressure that was difficult to control. Due to this, a cesarean section was indicated at 35 weeks, with a favorable evolution of the health status of the mother and newborn.

Keywords: Cholestasis. pregnancy. high blood pressure

1 CONTEXTO

Este trabalho está sob o escopo do “Projeto de Educação no Trabalho para a Saúde do Centro Universitário de Volta Redonda - PET-UniFOA”, registrado no CAAE sob o número 30457714.1.0000.5237.

A Doença Hipertensiva Específica da Gravidez é uma das condições mais prevalentes na prática obstétrica. O manejo clínico, por sua vez, deve ser de conhecimento de todo generalista e ginecologista obstetra, uma vez que apresenta risco importante de evolução para gravidade, como eclâmpsia e óbito fetal e materno.

Não obstante, com a sobreposição de uma outra condição grave, a colestase intra-hepática gestacional, fez-se ainda mais importante um acompanhamento pré-natal intensivo e decisões clínicas assertivas e resolutas para o bom desfecho do caso.

Com a interrupção eletiva da gravidez, foi possível reduzir riscos à mãe e ao recém-nascido. Ainda que a conduta obstétrica possa ser bastante individual, este caso é um bom exemplo de condução adequada e desfecho positivo.

Ademais, devido a sobreposição de duas doenças, uma rara e outra comum, mas grave, com histórico anterior de eclâmpsia, este caso torna-se de interesse médico e acadêmico para estudo e referência posterior.

2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Gestante, 24 anos, em sua segunda gestação, anterior há 3 anos, parto cesáreo devido a eclâmpsia. Não fazia uso de medicações antes de ambas as gestações. Possui histórico de colestase idiopática, com intensificação dos sintomas na gestação atual e anterior, e sobrepeso.

Admitida em serviço obstétrico hospitalar ao fim da trigésima quarta semana de gestação - de acordo com a primeira ultrassonografia - encaminhada devido a intensificação do prurido e descompensação pressórica.

Realizou acompanhamento pré-natal de alto risco devido à hipertensão arterial gestacional, colestase e eclâmpsia prévia, tendo comparecido a 9 consultas até o momento da internação.

Inicialmente, foram solicitados VDRL - para a pesquisa de sífilis -, HIV, HBsAg - para avaliar doença ativa por vírus B da hepatite - e rotina para investigação de síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas), que envolve dosagem de plaquetas, enzimas hepáticas e avaliação do tempo de coagulação.

Além disso, foram instituídas medidas gerais para suporte clínico, como dieta própria para pacientes hipertensos e anti hipertensivos de horário. No entanto, com o evidente potencial de complicações graves, uma vez que havia histórico de eclâmpsia e sobreposição de colestase gravídica, a equipe de obstetras de plantão optou pela resolução da gestação por via alta.

3 DADOS COMPLEMENTARES

Como parte da rotina de pré-natal preconizada pelo Ministério da Saúde e pelas evidências mais recentes em obstetrícia, foram solicitados diversos exames de triagem ao longo da gestação, que cabem ser mencionados.

Além das comorbidades já explicitadas, a paciente em questão não apresentava sensibilização prévia para toxoplasmose, com resultados negativos para IgG e IgM específicas para a doença.

Por outro lado, os demais rastreios pertinentes não apresentaram resultado positivo, como HBsAg (antígeno da hepatite B), HIV e VDRL (teste não treponêmico). A título de registro, a tipagem sanguínea e Rh da mãe é A +.

Em suma, como os riscos de ambas as doenças de base já são bem estabelecidos na literatura e considerando a descompensação delas, ainda que sem sinais adicionais de gravidade, foi pertinente a interrupção da gravidez por cesariana.

4 TRATAMENTO

Paciente foi encaminhada ao centro cirúrgico obstétrico, com sinais vitais dentro dos limites da normalidade, em jejum adequado. Em seguida, procedeu-se com anestesia subdural, antisepsia do campo cirúrgico, incisão da pele e ressecção da cicatriz anterior e histerotomia segmentar.

Foi extraído concepto único, do sexo masculino, em apresentação cefálica, com bom tônus e respiração no primeiro minuto, motivo pelo qual o cordão umbilical foi clampeado tardiamente.

5 RESULTADO E ACOMPANHAMENTO

Após hemostasia rigorosa, com necessidade de infusão de ácido tranexâmico durante o procedimento, foi realizada a síntese da cavidade abdominal e pele. Após 48 horas, a paciente evoluiu com boa recuperação do procedimento, com normalização dos níveis de pressão arterial e redução dos sintomas colestáticos - com destaque para o prurido. O neonato, até o momento da coleta dos dados deste caso, permanecia internado em unidade de terapia intensiva neonatal, devido a prematuridade.

Cabe ressaltar que, com o fim do puerpério, faz-se necessária a investigação adicional referente a colestase e ao risco de desenvolvimento de hipertensão arterial crônica, com objetivo de intervenções precoces em vias de prevenir a progressão de tais condições, que podem oferecer novos riscos em eventuais gestações posteriores.

6 DISCUSSÃO

Considerando a raridade da colestase gestacional e o espaço limitado destinado a discussão, apenas a condição supracitada será abordada na discussão, com breve revisão do estado da arte do diagnóstico, tratamento, complicações associadas e perspectivas futuras.

Em primeiro lugar, vale ressaltar que neste caso, a colestase já afetava a paciente estudada previamente à gestação, com exacerbação dos sintomas durante a gravidez. No entanto, a manifestação da

doença é mais comum no terceiro trimestre da gestação - embora possa surgir precocemente, por volta de 8 semanas -, com prurido predominante em palmas das mãos e plantas dos pés (DIXON; WILLIAMSON, 2016).

O diagnóstico costuma ser simples, com suspeita a partir da clínica referida e aumento sérico de ácidos biliares. Tal método laboratorial é reconhecido como o diagnóstico definitivo da condição (WILLIAMSON; GEENES, 2014).

A colestase, por si só, não costuma cursar com icterícia e níveis muito elevados de bilirrubinas, tampouco com rash cutâneo. Por outro lado, dermatite e infecção cutânea secundária podem ocorrer devido ao prurido. Além disso, a colestase tem reconhecida associação com perfil metabólico anormal, especialmente dislipidemia e resistência aumentada à insulina (DANN et al., 2006; MARTINEAU et al., 2015).

Outrossim, também há evidências de associação do quadro com pré-eclâmpsia e suas complicações, o que coincide com o exposto neste relato (GOULIS et al., 2004; MARTINEAU et al., 2014). A soma desses fatores implica em desfechos potencialmente desfavoráveis da gestação, tais como: trabalho de parto prematuro, sofrimento fetal agudo, asfixia fetal e morte intrauterina (FISK; STOREY, 1988; WILLIAMSON et al., 2004).

Não obstante, assim que detectada a disfunção hepática, faz-se necessária a investigação de diagnósticos diferenciais, como a síndrome HELLP, que também cursa com dano ao fígado e tem alta morbimortalidade. Mesmo sem outras comorbidades subjacentes, o prurido costuma ser bastante intenso, causando estresse e incômodo à gestante (DIXON; WILLIAMSON, 2016).

O ácido ursodesoxicólico é o tratamento mais usado para a colestase, contribuindo para reduzir o prurido por acúmulo de sais biliares. Há dados de uma metanálise que demonstra haver benefício materno com o uso da droga, com discreto benefício também para o feto. A rifampicina também já foi apontada como droga de segunda linha em alguns casos (BACQ et al., 2012; GEENES et al., 2015).

Mesmo com a resolução relativamente rápida dos sintomas colestatóxicos, já há conhecimento, proveniente de estudos de coorte, de consequências vitalícias para mãe e filho, com destaque para disfunção hepatobiliar tardia e maior risco de carcinoma hepato biliar, doenças autoimunes e cardiovasculares (WIKSTROM SHEMER et al., 2013; WIKSTROM SHEMER et al., 2015).

Em suma, os mecanismos exatos dos prejuízos fetais da exposição no útero aos sais biliares ainda permanecem incertos. É consenso que níveis elevados de hormônios reprodutivos e predisposição genética convergem na elevação sérica de sais biliares. Avaliação genômica e tratamentos direcionados e individualizados parecem ser a futura perspectiva na abordagem da colestase intra-hepática da gravidez, de acordo com os estudos de Beuers et al. (2015).

7 EXERCÍCIOS DE APRENDIZADO

Considerando as diferenças na patogênese da Hipertensão Arterial Crônica e na Doença Hipertensiva Específica da Gravidez, explique como é possível identificar qual variante cada gestante apresenta.

A Hipertensão Arterial Crônica é definida quando uma mulher grávida já possuir o diagnóstico de hipertensão antes da gravidez ou a manifestação de níveis pressóricos sustentados até a vigésima semana de gestação. A Doença Hipertensiva Específica da Gravidez, por sua vez, é diagnosticada após a vigésima semana de gestação, na ausência de proteinúria (que, se presente, indicaria pré-eclâmpsia). Isso se dá

pelo período em que ocorre a invasão trofoblástica e formação de vasos placentários que, na presença de desenvolvimento incompleto, aumenta a resistência vascular e a pressão arterial. Como até a vigésima semana esse desenvolvimento não ocorre, se a pressão arterial estiver alta, a origem é outra.

Paciente G2P1A0, com 23 semanas de gestação, comparece a consulta de rotina de pré-natal com PA de 140x90 pela segunda consulta consecutiva, trazendo resultado de exames com presença de proteinúria de 400 mg em 24 horas. Qual o provável diagnóstico?

- a) **Pré-Eclâmpsia**
- b) Doença Hipertensiva Específica da Gravidez
- c) Hipertensão Arterial Crônica
- d) não é possível dar diagnóstico de hipertensão

1) Sobre a colestase intra-hepática da gravidez, é correto afirmar que:

- a) A icterícia ocorre em mais de 80% das pacientes.
- b) Não se deve utilizar ácido ursodesoxicólico na gestação.
- c) **A gamaglutamiltransferase encontra-se normal ou levemente aumentada.**
- d) É uma condição grave, potencialmente fatal, e que frequentemente exige interrupção da gestação.

REFERÊNCIAS

BACQ, Y. et al. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis, *Gastroenterology*. v. 143, n. 6, p. 1492-1501, 2012.

BEUERS, U. et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond, *Journal of Hepatology*. v. 62, n. 1, p. 25-37, 2015.

DANN, A. T. et al. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. v. 107, p. 106-114, 2006.

DIXON, P. H; WILLIAMSON, C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. v. 40, n. 2, p. 141-153, 2016.

FISK, N. M; STOREY, G. N. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *BJOG*. v. 95, p. 1137-1143, 1988.

GEENES, V. et al. The Reversed Feto-Maternal Bile Acid Gradient in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Is Corrected by Ursodeoxycholic Acid. *PLOS ONE*. v. 9, n. 1, p. e83828, 2014.

GOULIS, D. G. et al. Preeclampsia with abnormal liver function tests is associated with cholestasis in a subgroup of cases. *Hypertens Pregnancy*. v. 23, p.19-27, 2004.

MARTINEAU, M. G. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes, **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 176, p. 80-85, 2014.

MARTINEAU, M. G. et al. The Metabolic Profile of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Is Associated With Impaired Glucose Tolerance, Dyslipidemia, and Increased Fetal Growth. **Diabetes Care**. v. 38 n. 2, p. 243–248, fev. 2015.

WILLIAMSON, C. et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. **BJOG**. v. 111, p. 676-681, 2004.

WILLIAMSON, C; GEENES, V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Obstet Gynecol**. v. 124, p. 120-133, 2014.

WIKSTROM SHEMER, E. A. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. **BJOG**. v. 120, p. 717– 723, 2013.

WIKSTROM SHEMER, E. A. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study, **Journal of Hepatology**. v. 63, n. 2, p. 456-461, 2015.