

COLESTASE INTRA-HEPÁTICA DA GRAVIDEZ

Etiopatogénese, Prognóstico e Terapêutica

DORA BRITES, JOAQUINA POEIRAS, CECÍLIA RODRIGUES

Centro de Metabolismos e Genética da Faculdade de Farmácia. Universidade de Lisboa. Lisboa

RESUMO

A colestase intra-hepática da gravidez (CIHG) é uma doença rara e de origem desconhecida, recorrente, caracterizada por prurido generalizado e, por vezes, icterícia. Inicia-se habitualmente na segunda metade da gravidez, desaparecendo no puerpério. Na CIHG verifica-se quase sempre uma elevação na concentração sérica dos ácidos biliares totais, principalmente do ácido cólico, à qual se pode igualmente associar uma alteração nos habituais testes da função hepática. Sob o ponto de vista materno, a situação pode considerar-se benigna, mas as complicações fetais são frequentes, salientando-se o parto pré-termo, sofrimento fetal e morte perinatal. Assim, e com o objectivo de prevenir tais consequências, é indicada uma apertada vigilância sobre o desenvolvimento do feto e a decisão do parto, logo que atingido o termo ou garantida a maturidade fetal. Vários foram os fármacos ensaiados no tratamento do prurido e da disfunção hepática com o objectivo de melhorar o prognóstico da CIHG, mas nenhum deles revelou eficácia no que se refere a resultados consistentes e repetidamente satisfatórios. Recentemente foi sugerido que o ácido ursodesoxicólico (AUDC), já com resultados benéficos na terapêutica de diversas doenças hepáticas, possa vir a constituir um verdadeiro avanço no tratamento da CIHG; no entanto, dada a sua reduzida aplicação nesta situação e pelo facto de se desconhecer a sua forma de actuação e metabolização, aconselha-se que a administração do AUDC deva ser regularmente monitorizada.

SUMMARY

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Etiopathogenesis, Prognosis and Treatment

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a rare disease of unknown cause, recurrent, characterized by pruritus and, in some cases, mild jaundice. This cholestasis usually appears during the second half of pregnancy, and resolves in the early puerperium. ICP results in the elevation of serum total bile acids concentrations, mainly cholic acid, and abnormal routine liver function tests. Although maternal outcome is invariably good, an increased fetal risk has been reported, namely premature deliveries, fetal distress, and perinatal mortality. To avoid these deleterious consequences, strict fetal monitoring must be carried out during the final weeks of pregnancy, and the decision for delivery taken as soon as term or fetal maturity are achieved. The ursodeoxycholic acid (UDCA), that has been beneficial in other cholestatic liver diseases therapeutics, may become a promising drug in the treatment of ICP; nevertheless, due to the scarce experience with its use during ICP, and because its metabolism and mechanism of action is still poorly understood, it seems reasonable to test the effect of UDCA in these patients.

INTRODUÇÃO

A colestase intra-hepática da gravidez (CIHG) é cada vez menos considerada como uma condição clínica interessante mas inconsequente. De facto, a anteriormente designada *icterícia benigna da gravidez*, tem vindo a ser relacionada com uma maior incidência de hemorragias no pós-parto, partos prematuros e sofrimento fetal¹.

O diagnóstico da CIHG, apesar de difícil, é usualmente estabelecido com base nos seguintes critérios:

- condições semelhantes em partos anteriores, sem exposição a hepatite ou fármacos hepatotóxicos;
- presença generalizada de prurido e/ou icterícia;
- elevação nos teores dos parâmetros bioquímicos indicadores de colestase intra-hepática, em particular dos ácidos biliares (AB) totais e transaminases;

- ausência de qualquer outra situação patológica que possa ser responsável pela disfunção hepática observada;
- desaparecimento do prurido e/ou icterícia, bem como normalização dos testes de função hepática, após o parto;
- recorrência e/ou icterícia em gestações subsequentes¹⁻⁴.

QUADRO 1 - Alguns aspectos característicos da colestase intra-hepática da gravidez*

Idade	No período fértil
Início do prurido	Com maior frequência entre as 28 e as 31 semanas de gestação, podendo ocorrer entre as 7 e as 40 semanas
Início da icterícia	1 a 4 semanas depois do aparecimento do prurido
Sinais e sintomas	
* prurido	100%
* icterícia	22 a 25%
* náusea, vômitos	5 - 75%
* dor abdominal	9 - 24%
Recorrência	27,4 - 87,0% ^{3,5,6,8,14}
Gestações múltiplas	9,5 - 33,0% ^{1,6,15}

* Adaptado de Van Dyke (1990)¹³

Com o incremento da atenção dada à CIHG pelos clínicos, cada vez uma maior quantidade de casos são diagnosticados, o que tem aumentado os números anteriormente indicados para a prevalência desta doença na maioria dos países.

De um modo geral é aceite que quanto mais graves são os sintomas, o grau de icterícia e o teor em AB totais, maior é a probabilidade de ocorrerem complicações perinatais⁵.

Efectivamente, existe um risco acrescido de perda fetal intra-uterina repentina, muito perto do termo da gravidez, e até que seja conhecido o mecanismo que está na origem do sofrimento fetal, estas situações devem ser consideradas de "alto risco" e, como tal, cuidadosamente monitorizadas em instituições devidamente apetrechadas para tal efeito. É geralmente aconselhável executar, semanalmente, uma amniocentese (para detecção de mecónio e determinação da relação lecitina/esfingomielina no líquido amniótico) e proceder à avaliação da função hepática, sobretudo dos AB totais séricos, bem como utilizar a cardiocografia, como meios de avaliar o bem-estar fetal, para que o parto possa ser induzido logo que atingido o termo da gestação ou a maturação pulmonar do feto, a fim de reduzir as sequelas perinatais da CIHG⁶⁻⁸.

ESPECTRO CLÍNICO DA DOENÇA

A CIHG é uma doença de causa desconhecida cujo principal sintoma é o prurido que aparece durante a gravidez, em 70% dos casos no terceiro trimestre, e permanece até ao fim da gestação, desaparecendo habitualmente até 48 horas após o parto^{8,9}. O prurido é normalmente

QUADRO 2 - Valores para alguns dos parâmetros bioquímicos obtidos em doentes com colestase intra-hepática da gravidez e em grávidas "normais", no terceiro trimestre da gravidez

PARÂMETROS	Grávidas com colestase intra-hepática		Grávidas sem colestase
	$\bar{X} \pm s$	Vmín.-Vmáx.	$\bar{X} \pm s$
Bilirrubina total (mg/dl)	1,44±0,76 ¹⁶ 1,8±0,3 ¹⁷	[0,4-8,4] ¹³	0,50±0,20 ¹⁶
Bilirrubina conjugada (mg/dl)	0,93±0,54 ¹⁶		0,50±0,20 ¹⁶
Transaminase glutâmica-oxalacética (UI/l)	134±91 ¹⁶ 131±96 ¹³	[32 - 545] ⁸ [VN - 1030] ¹³	13±5 ¹⁶
Transaminase glutâmica-pirúvica (UI/l)	65±39 ¹⁶ 119±51 ¹³	[VN - 736] ¹³	18±5 ¹⁶
Fosfatase alcalina (UI/l)	149±42 ¹⁶ 146±66 ¹³	[VN - 750] ¹³	97±15 ¹⁶
Ácidos biliares totais (µmol/l)	43,1±4,1 ¹⁷ 40,4±40,5 ²⁰	[VN - 430] ¹³ [14 - 133] ²⁰	6,5±1,9 ¹⁹ 3,59±2,75 ²¹
Ácido cólico (µmol/l)	28,4±35,4 ²⁰	[VN - 109] ¹³	2,6±0,94 ¹⁸
Ácido cólico/ácido quenodesoxicólico	4,7/1,0 ²⁰	[2,1/1,0-8,4/1,0] ²⁰	1,9/1,0 ²⁴

VN, valor normal; $\bar{X} \pm s$, valor médio e respectivo desvio padrão; Vmín. - Vmáx., intervalo entre o valor mínimo e o valor máximo

mais intenso durante a noite¹⁰ e pode ser muito desgastante¹¹, originando com frequência ansiedade e depressão⁸. As doentes referem, por vezes, a presença de urina escura e pequena percentagem manifesta icterícia moderada^{10,12}, com predomínio de bilirrubina conjugada (Quadro 1).

O termo "prurido gravídico" é frequentemente aplicado às doentes com prurido e colestase bioquímica, enquanto que o de "icterícia colestática da gravidez" é usado para as que desenvolvem icterícia clínica^{9,13}. Em ambas as entidades, ou em qualquer delas, observa-se elevação dos AB totais no soro⁹. Para além dos AB, outros parâmetros bioquímicos têm sido citados como evidenciando valores elevados na CIHG, nomeadamente as transaminases, a fosfatase alcalina, o colesterol, os triglicéridos, os fosfolípidos, a actividade da 5'-nucleotidase, a lipoproteína X, o ferro sérico, as β -lipoproteínas e a glucose pós-prandial^{9,14,15} (Quadro 2). De uma forma geral apontam-se como índices mais fidedignos os AB, em particular o ácido cólico, a bilirrubina e as transaminases^{6,14,22}. De facto, a fosfatase alcalina encontra-se sempre moderadamente elevada, quer numa gravidez "normal", quer na CIHG, dada a sua origem placentária^{13,14}, e a lipoproteína X, tanto se encontra aumentada na CIHG, como em outras síndromas colestáticas intra e extra-hepáticas⁹; também o colesterol, os triglicéridos e os fosfolípidos, apesar de evidenciarem uma maior elevação na CIHG, aumentam geralmente em qualquer gravidez para além de que os próprios triglicéridos podem encontrar-se incluídos na gama de valores apontados como normais, o que também sucede noutras situações colestáticas⁹. Mesmo no que se refere às transaminases, Ancy e col.²³ mencionam que apesar de se verificar, por vezes, valores da transaminase glutâmica-oxalacética da ordem das 700 UI/l na CIHG, casos há em que tal elevação pode ser inconstante, moderada e flutuante, o mesmo sucedendo para a maioria dos parâmetros bioquímicos, cujos valores podem nessa altura, aproximar-se dos normais⁹. De um modo geral, todos estes parâmetros regressam ao seu valor normal alguns dias, até cerca de um mês após o parto^{4,8,17,23}, com excepção da fosfatase alcalina que pode permanecer elevada durante vários meses^{9,10}.

De referir, ainda, que a maioria dos Autores^{16,17,24} não atribui qualquer valor à determinação da gama-glutamil-transpeptidase na CIHG, visto não haver elevação da sua concentração.

Reyes e col.¹⁴ apontam, igualmente, a existência de uma excreção anormal de gorduras na CIHG, a qual é geralmente assintomática e se normaliza no prazo de 3 a 9 semanas após o parto. A esteatorreia predomina nas doentes com icterícia e parece relacionar-se com a severidade da doença. A diminuição da secreção hepática em AB poderá estar na origem de uma má-absorção das gorduras, a qual concorrerá para o deficiente nível nutricional da unidade feto-placentária.

No exame histológico do fígado, obtido por biópsia, ao microscópio óptico, os aspectos típicos incluem colestase centrolobular, com pigmentos biliares intracelulares e obstrução dos canalículos biliares^{9,13}. A inflamação e necrose hepatocelulares usualmente não existem. A microscopia electrónica evidencia algumas alterações inespecíficas intracelulares, ocasionalmente mitocôndrias anormais e canalículos biliares dilatados, com perda das microvilosidades.

Todas estas alterações, que são características da maioria dos síndromas colestáticos, desaparecem após o parto e depois da resolução dos sintomas clínicos. De notar, no entanto, que a biópsia hepática é geralmente considerada por aqueles Autores como desnecessária para o diagnóstico.

Sumariamente pode-se dizer, tal como Reyes⁹, que a CIHG é clinicamente marcada, bioquimicamente moderada e histologicamente mínima.

Por fim, Wilson¹⁰ refere ser frequente não se observar quaisquer sintomas de colestase intra-hepática, quer pela toma de contraceptivos orais, quer pela presença de uma ou mais gestações, mas que os mesmos estarão sempre presentes em todas as gestações posteriores àquela em que se diagnosticou uma CIHG, apesar de poderem ocorrer com maior ou menor gravidade.

OS ÁCIDOS BILIARES

Os AB primários (cólico e quenodesoxicólico) são sintetizados no fígado a partir do colesterol, sendo aí conjugados maioritariamente com a glicina e a taurina (podendo ser ainda sulfatados e glucuronocjugados), antes de serem excretados pelo canalículo biliar e armazenados na vesícula biliar (Fig. 1). Após as refeições, os AB são libertados para o intestino, indo participar na digestão e absorção das gorduras. Os AB secundários formam-se por acção bacteriana intestinal sobre os primários, sendo o ácido desoxicólico (ADC) originado do ácido cólico (AC) e o ácido litocólico (ALC) do ácido quenodesoxicólico (AQDC)²⁵. A maioria dos AB (90 a 95%) passa à circulação entero-hepática por absorção intestinal, sendo os restantes excretados pelas fezes. O ácido ursodesoxicólico, comercializado sob a designação de Ursofalk® e muito utilizado como colerético²⁶, é um epímero do AQDC, apresentando o hidroxilo da posição 7 na configuração β , ao contrário deste último que o possui em 27α . Usualmente os AB são eficientemente excretados pelo fígado e a sua concentração na circulação periférica é mantida em teores diminutos. Quando existe lesão hepatocelular ou defi-

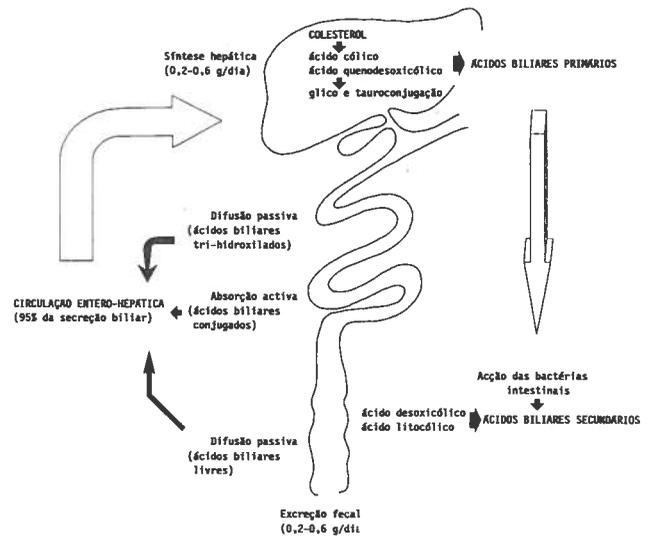


Fig. 1 — Esquema do metabolismo e da circulação entero-hepática dos ácidos biliares

ciente excreção biliar verifica-se o seu refluxo para o plasma, havendo então elevação da sua concentração, pelo que a quantificação dos AB é considerada de grande utilidade sempre que se pretenda detectar qualquer alteração da função hepatobiliar²⁸.

É habitual observar-se uma ligeira elevação dos AB séricos no decorrer de uma gravidez normal, sobretudo no final da mesma, indicando uma discreta colestase subclínica¹⁸. Apesar de tal subida ser da ordem das 2 a 3 vezes relativamente ao início da gravidez, os teores de AB totais na grávida normal são muito inferiores aos encontrados nos casos de CIHG, conforme se encontra indicado no Quadro 2. O AC é o que mais contribui para tal aumento¹⁹, havendo mesmo uma diminuição no que se refere ao ADC⁹, o que contribui para que a relação AC/AQDC de 1,1/1,0 às 29 semanas passe para a de 1,9/1,0 às 38 semanas de gestação²⁴, longe, no entanto, da observada na CIHG, onde pode chegar a atingir valores de 12,0/1,0¹⁸, o que confirma a particular elevação do AC nesta situação.

Laatikainen⁶, ao dividir as doentes com CIHG por 3 grupos com base na concentração de AB totais - inferior a 10, de 10 a 40 e superior a 40 $\mu\text{mol/l}$ -, verificou maior proporção de gestações gemelares, de líquido amniótico com mecónio e de alterações da frequência cardíaca fetal no ante-parto no grupo onde o teor de AB tinha sido mais elevado.

Quanto ao perfil de AB na biliar, apesar de também se notar um certo aumento na representação percentual do AC ao longo de uma gravidez normal, Laatikainen e col.¹¹ referem ainda ter observado uma elevação muito superior na CIHG, chegando aquele ácido a constituir 90% dos AB totais presentes neste fluido biológico, com predomínio da forma tauroconjugada sobre a glicocóncjugada⁶. A inversão da relação de glicocóncjugados/tauroconjugados, com elevação acentuada do ácido taurocólico, foi igualmente encontrada no soro de doentes com CIHG detectados em Portugal, sendo por nós utilizado na caracterização bioquímica destes casos²⁰.

Também o doseamento pós-prandial dos AB poderá ser importante no diagnóstico da CIHG, visto haver uma elevação acentuada da sua concentração, a qual se mantém durante um período de 3 horas, quando a mesma dura apenas 1 hora nas grávidas normais⁶.

Tal como noutras doenças colestáticas, existe um aumento da excreção urinária dos AB para valores 10 a 100 vezes superiores ao normal, compreendendo a fracção sulfatada (maioritariamente constituída pelos AQDC e ADC) 50 a 90% dos AB totais; na CIHG foi ainda detectada a presença de AB atípicos, como sejam os AB tetra-hidroxilados, identificados como possuindo mais um hidroxilo em posição 1 ou 6^{6,11}.

Quando se procedeu à classificação do prurido em diversas gradações, consoante ele fosse contínuo, descontínuo, ocasional ou nulo⁹, obteve-se, de entre os vários parâmetros bioquímicos habitualmente utilizados na avaliação da função hepática, uma melhor relação com a concentração de AB no soro e verificou-se que a sua elevação se processava de uma forma mais precoce que a bilirrubina, a fosfatase alcalina ou as transaminases^{6,9,10}, podendo aumentar 2 semanas antes do início dos sintomas¹⁹ e 5 antes de se detectar uma elevação nas transaminases⁸. Com efeito, a elevação sérica de AC é um sinal precoce

de CIHG e teores elevados de AB primários têm sido encontrados em mulheres grávidas com prurido que apresentam valores normais para aqueles parâmetros^{3,6}. Assim, os AB, em particular os conjugados do AC (ácidos glicocólico e taurocólico), são considerados como o teste bioquímico mais sensível no diagnóstico da CIHG^{6,8,10}, sendo muito útil na detecção de algumas formas mais moderadas²⁴ e, na opinião de Shaw e col.⁸, permitindo a exclusão de colestase em doentes que manifestam prurido. Estes Autores aconselham a que se proceda ao seu doseamento, 2 vezes por semana no último trimestre da gravidez, sempre que existam antecedentes familiares ou uma situação de CIHG numa gestação anterior.

De salientar que a CIHG conduz à elevação da concentração dos AB no sangue fetal, no líquido amniótico e no mecónio, apresentando o teor de AB materno uma certa correlação com o encontrado no sangue do cordão umbilical (o que sugere transferência passiva)⁸, e com a maior incidência de sinais de sofrimento fetal⁶. No entanto, Laatikainen⁶ menciona que, apesar de aumentados, os valores de AB no sangue fetal são muito inferiores aos encontrados na mãe. Como o líquido amniótico contém habitualmente de 0,4 a 4,8 $\mu\text{mol/l}$ de AB totais e visto o feto deglutir cerca de 500 ml diariamente, tal significará aportes da ordem dos 0,2 a 2,4 $\mu\text{mol/dia}$, bastante inferiores aos de 1,1 a 9,8 $\mu\text{mol/dia}$, que ocorrem durante uma CIHG. É interessante referir que Shaw e col.⁸ dizem não haver correlação entre a concentração de AB no soro materno e a do líquido amniótico, não sendo a eventual presença de mecónio justificativo para tal ausência.

O feto parece ser capaz de sintetizar os AB primários, a partir do colesterol, mas os secundários têm origem materna. Dado que o teor de AB é ligeiramente mais elevado na artéria que na veia umbilical, Laatikainen⁶ pensa que exista passagem transplacentária do feto para a circulação materna. Assim, tanto os AB primários, como os secundários, são encontradas no mecónio, na concentração total de 1 a 4 $\mu\text{mol/g}$. Tal valor é, ainda segundo este mesmo Autor, bastante superior - 6 a 40 $\mu\text{mol/g}$, sendo o AC o principal AB não sulfatado - nos recém-nascidos provenientes de gestações em que tenha sido diagnosticada uma CIHG^{6,29} e, embora não haja diferença significativa, a concentração de AB é agora superior na veia umbilical, o que sugere uma transferência preferencial da mãe para o feto⁸ e indica que uma elevação dos AB no sangue materno conduz ao seu aumento no sangue fetal¹⁰.

ETIOPATOGENESE

A etiologia que preside ao aparecimento de uma CIHG não é ainda conhecida, mas sabe-se que as doentes que a manifestam são particularmente sensíveis aos estrogénios¹⁵. A maior incidência de CIHG nas gestações gemelares vem favorecer a possibilidade dos estrogénios estarem implicados na etiopatogénese desta doença, apesar de nunca se ter demonstrado existirem concentrações séricas elevadas de estrogénios, nem dos seus metabolitos tóxicos². Resultados epidemiológicos e experimentais sugerem uma doença geneticamente determinada e, possivelmente, de transmissão autossómica dominante, com expressão induzida pela

gravidez ou pelos contraceptivos orais^{8,13,23,30} podendo, de acordo com Reyes⁹, ser transmitida por ambos os sexos.

Para além de actuarem sobre o fígado (Quadro 3), há quem proponha a acção dos esteróides sobre outros órgãos, em particular na vesícula biliar, podendo ser responsáveis pelo aumento do seu volume nos doentes com CIHG³⁰.

Reyes⁹ menciona ser a síntese de estrogénios normal na CIHG, mas haver uma excreção urinária aumentada dos seus metabolitos na forma sulfatada, em paralelo com uma redução nos glucuronidos. Esta poder-se-á dever ao facto dos estrogénios causarem uma inibição da actividade da glucuronil-transferase³¹.

Vários são pois os mecanismos que se pensa estarem envolvidos aquando da presença de teores elevados de estrogénios ou em face de uma sensibilidade aumentada a estas e outras hormonas sexuais, provavelmente geneticamente determinada, em paralelo com a eventual implicação de outros (Quadro 3), pelo que é uma opinião de certa forma generalizada a natureza multifactorial da etiopatogénese da CIHG.

PREVALÊNCIA

A diferente prevalência da CIHG nos vários países, indica uma variação geográfica. A CIHG ocorre com maior frequência no Chile² e nos países Escandinavos⁶ - regiões que curiosamente apresentam uma dieta nutritiva pobre em selénio¹⁵ - ocasionalmente na China e Austrália, sendo rara nos restantes países⁷, para os quais se estima a presença de 1 caso em cada 1 000 a 10 000 partos¹⁰ (Quadro 4). Reyes⁹ põe como hipótese que na origem deste fenómeno epidemiológico possa estar, para além de factores genéticos, uma certa predisposição étnica, dada a maior incidência encontrada nos índios. Até agora, apenas um caso foi referido na raça negra¹⁰, pelo que será interessante mencionar que um outro foi encontrado entre as 18

doentes diagnosticadas como tendo CIHG, durante a última década, na Consulta de Obstetria e Ginecologia do Hospital de Santa Maria Faculdade de Medicina de Lisboa (para publicação).

É natural que a CIHG seja mais comum do que o indicado no Quadro 4, visto que casos de menor gravidade são agora identificados com maior frequência, graças à recomendação de se determinar a concentração dos AB totais séricos em todas as grávidas com prurido de causa não justificada^{7,24}.

PROGNÓSTICO

Materno

O conceito de que a CIHG é inteiramente benigna para a mãe tem vindo a ser modificado, em resultado da experiência clínica.

O prurido é causa de grande desconforto, podendo tornar-se grave e generalizado, e a diminuição da secreção biliar leva a uma má-absorção das gorduras e a esteatorreia, sob uma forma subclínica², o que pode afectar o estado nutricional da mãe e do feto⁹.

De um modo geral, parece haver alguma evidência de que a gravidez, por si só, predispõe à formação de cálculos biliares; a explicação residirá na possibilidade de haver uma atrofia generalizada do músculo liso da vesícula biliar, originando um esvaziamento mais lento da mesma e conseqüente formação de bÍlis "espessa", podendo promover a precipitação do colesterol¹¹. Também a utilização de contraceptivos orais constitui um factor de risco significativo para a litíase biliar³³.

Nas doentes susceptíveis de desenvolver uma CIHG este risco é bastante maior porque parece que a síntese de fosfatidilcolina se faz de forma deficiente, facilitando a precipitação do colesterol⁹. De facto, é relativamente fre-

QUADRO 3 - Resumo dos principais factores e mecanismos eventualmente implicados na etiopatogénese da colestase intra-hepática da gravidez

FACTORES	MECANISMOS	CONSEQUÊNCIAS
Sensibilidade aos estrogénios	Alteração na fluidez da membrana plasmática do hepatocito por deficiente síntese da fosfatidicolina	Diminuição do fluxo biliar favorecendo a precipitação do colesterol ⁹
Deficiência metabólica(?)	Diminuição na afinidade das proteínas de ligação a nível hepático	Refluxo do ácido taurocólico e da bilirrubina para a circulação sistémica ³¹
Deficiência sérica em selénio e redução da actividade da glutathione-peroxidase	Maior capacidade de armazenamento do hepatócito	Elevação da concentração intra-hepática (a nível intracelular de substâncias colelíflicas ³⁰
	Maior acção oxidante dos estrogénios e conseqüente produção de radicais livres por diminuição da capacidade de metabolização hepática	Possível lesão estrutural e funcional dos hepatocitos com redução da excreção biliar ¹⁵

QUADRO 4 - Incidência da colestase intra-hepática da gravidez em diferentes países (valores percentuais)

Chile	10,0 ⁹⁻¹⁰
Países Escandinavos	6,0 ¹³
Polónia	1,5 ¹⁶
Finlândia	1,1 ⁵⁻⁶
Itália	0,7 ³²
Canadá	0,5 ⁸
Austrália	0,2 ⁷
Estados Unidos da América	0,04-0,6 ¹³
Suíça	0,035 ⁹
França	0,024 ⁹

QUADRO 5 - Incidência de algumas sequelas perinatais da colestase intra-hepática da gravidez (valores percentuais)

Sofrimento fetal	18,0-63,0 ^{6,9,13-14}
Líquido amniótico meconial	16,2-58,3 ⁶⁻⁸
Parto prematuro	7,9-55,5 ^{1,7,9-32}
Morte perinatal	7,1-11,0 ^{1,9-13}
Alterações cardíacas fetais	18,8 ⁶
Baixo peso à nascença	32,0 ¹
Índice de Apgar inferior a 6	10,2 ⁶

quente (38 a 40%) a presença de colecistopatias entre os antecedentes da CIHG^{3,8}, em particular a colecistectomia por litíase vesicular²³.

Quanto às mulheres com CIHG o volume da vesícula biliar é maior que o encontrado em grávidas saudáveis⁶, o que poderá ainda contribuir para o facto da prevalência de litíase ser duas a três vezes superior neste grupo de doentes, que na restante população¹³.

Para além da maior frequência de litíase biliar, as doentes diagnosticadas com CIHG apresentam uma predisposição para contrair infecções do tracto urinário¹⁷.

Outro aspecto bastante importante é a percentagem relevante de hemorragias no pós-parto, sendo indicados valores de 19¹ a 22,2%⁸.

Fetal

Apesar da CIHG não ser inteiramente benigna para a mãe, a maioria dos Autores assinala graves consequências perinatais (Quadro 5), as quais apresentam incidências variáveis, provavelmente dependentes do protocolo seguido na avaliação desta situação de risco.

No que se refere à maior incidência de partos prematuros ela poderá ser devida a alterações inespecíficas da placenta (edema das vilosidades)^{7,9}, que podem contribuir para a hipóxia e sofrimento fetais¹⁰ e, ainda, deficiente nutrição da unidade feto-placentária. Esta pode também ser resultante de perturbações no metabolismo dos hidratos de carbono, segundo Wojcicka-Jagodzinska e col.¹⁶, os quais mencionam uma elevação do valor da glucose pós-prandial de 102,5±13,0 mg/dl em grávidas sem colestase para 112,2±15,8 mg/dl nas diagnosticadas com CIHG, no terceiro trimestre da gravidez.

Israel e col.³⁴ referem uma maior actividade contráctil do miométrio, em resposta à oxitocina, nas doentes com CIHG do que nas grávidas "saudáveis", reforçando a hipótese de que os AB possam intervir na estimulação das

contrações do músculo liso, por indução da entrada de cálcio a nível celular, em resultado da sua acção detergente sobre as membranas celulares.

Recentemente, Sepulveda e col.³⁵ verificaram, também, que concentrações elevadas de AB, em particular de AC, possuem um efeito vasoconstritor, o que poderá conduzir à asfixia fetal.

De um modo geral, as sequelas perinatais são tanto mais graves quanto maior for a severidade dos sintomas, ou seja, o prurido, a icterícia e a concentração dos AB totais⁶.

É evidente que a incidência das sequelas perinatais em muito depende igualmente da vigilância exercida nos casos de CIHG e do procedimento de induzir o parto, logo que atingido o termo da gestação ou garantida a maturidade pulmonar do feto⁸.

TERAPÊUTICA

Até há pouco tempo, a colestiramina e o fenobarbital eram os agentes farmacológicos mais utilizados na tentativa de reduzir a severidade do prurido, normalizar a função hepática e melhorar o prognóstico da CIHG, apesar de muitos Autores mencionarem que os seus resultados não são consistentes nem repetidamente satisfatórios^{28,36}. Com efeito, o fenobarbital, cuja acção é aumentar a excreção biliar de aniões colefilicos, não revelou nenhuma eficácia sobre o prurido, quando utilizado na dose de 2,5 a 3 mg/Kg e concentrações superiores causam letargia⁴. Quanto à colestiramina (até 12 g/dia), parece reduzir o prurido em 70% dos casos e diminuir a concentração de AC em 50%. No entanto, são precisamente os doentes com valores mais elevados de AB os que pior respondem a tal terapêutica, pelo facto da sua excreção biliar e circulação entero-hepática serem tão diminutas; nestes casos, a colestiramina não revelou nenhum efeito na normalização sérica das transaminases e da bilirrubina, para além de ocasionar certos efeitos gastro-intestinais. De facto, ao formar complexos com os AB, a fim de facilitar a sua excreção fecal, pode produzir uma certa deficiência em vitamina K. Esta, deverá ser então administrada sempre que se observe um valor baixo para o tempo de protrombina, tanto mais que não se sabe se as hemorragias pós-parto são disso resultantes¹³.

Também há quem proponha uma restrição dietética em gorduras no sentido de diminuir a síntese dos AB e consequentemente o alívio do prurido⁶, apesar de nem sempre estes se encontrarem correlacionados⁴, ou a administração de sedativos, sobretudo pela ansiedade que o prurido nocturno pode provocar¹³, sem que os resultados sejam, no entanto, muito significativos.

Assim, propôs-se a utilização de novos agentes farmacológicos nomeadamente a S-adenosilmetionina³⁷ e a dexametasona³⁸. O primeiro, parece prevenir a diminuição do fluxo de bÍlis pelos estrogénios, por induzir a síntese de fosfatidilcolina e corrigir a fluidez membranar¹⁷. Também aparenta ocasionar a formação de derivados metilados dos estrogénios, os quais são metabolicamente inertes³¹. Frezza e col.¹⁷ referem que a administração de S-adenosilmetionina, na dose de 800 mg/dia, melhora o prurido e baixa os teores de AB, transaminases e bilirrubina, tendo portanto um efeito benéfico na CIHG. Contudo, estes

Autores mencionam ter observado uma elevação nos valores da fosfatase alcalina. A maior preocupação quanto ao uso desta nova terapêutica reside principalmente no desconhecimento do seu efeito sobre o feto¹³. Quanto à dexametasona, aponta-se para que o seu mecanismo de acção seja a supressão da produção de estrogénios feto-placentários e, quando se procedeu ao seu ensaio terapêutico, na concentração de 12 mg/dia, durante 7 dias, observou-se o desaparecimento (ou o alívio) do prurido em todos os doentes³⁸.

Finalmente, de maior relevo foi a proposta da utilização do ácido ursodesoxicólico (AUDC) por Palma e col.², em consequência dos bons resultados alcançados no tratamento de outras doenças colestáticas hepáticas, sem que nenhuns efeitos adversos importantes lhe tenham sido até agora apontados, pelo que aparenta ser um fármaco bastante inócuo, em adultos e crianças. A sua acção farmacológica consiste na modificação do perfil de AB circulantes³⁹. Em todos os casos onde se procedeu à sua administração, na dose de 12 a 17 mg/Kg/dia, observou-se uma diminuição significativa do prurido (mais marcada ao fim de 20 dias de tratamento), dos AB totais e das transaminases^{2,40,41}. No que se refere à fosfatase alcalina, a redução não é significativa, o que se pode dever a que no final da gravidez ela é influenciada pela sobreposição da isoenzima placentária². A interrupção da terapêutica (durante 14 dias após 20 dias consecutivos de utilização) leva a reaparecimento das alterações nos testes da função hepática, mas estas normalizam após reintrodução do AUDC^{2,42}.

O AUDC revelou ser bem tolerado no final da gravidez, não evidenciando qualquer toxicidade, quer para a mãe, quer para o feto^{40,43}, o que o pode tornar num fármaco promissor no tratamento da CIHG. No entanto, devido à reduzida experiência desta terapêutica durante a gravidez, é aconselhável proceder à monitorização cuidadosa de todas as doentes que lhe vão ser submetidas. No futuro, será importante saber-se se existe transferência placentária do AUDC e, caso tal suceda, de que modo se processa a sua metabolização fetal. Na ausência de passagem através da placenta e/ou de efeitos prejudiciais sobre o feto, a administração de AUDC poderá ser instaurada mais precocemente, quer nos casos em que o prurido se manifesta logo às 12 semanas de gestação, quer na prevenção de uma CIHG, sempre que esta tenha existido em gestações anteriores ou hajam antecedentes familiares.

CONCLUSÕES

1. Na presença de uma colestase com prurido, cujo início se tenha processado durante o terceiro trimestre de gravidez e estando excluídas outras situações indutoras de disfunção hepática, há que pensar na possibilidade de se estar perante uma colestase intra-hepática da gravidez;

2. Perante tal diagnóstico será então importante verificar se existe elevação dos ácidos biliares totais e das transaminases séricas, bem como de bilirrubina, em particular a sua forma conjugada. A observarem-se essas alterações fica reforçado o diagnóstico de colestase intra-hepática da gravidez e alertado o clínico para o bom ou mau prognóstico do caso em presença;

3. Se na tentativa de redução do prurido e normalização da função hepática não se tiver obtido resultados sa-

tisfatórios com a terapêutica "clássica" (colestiramina, fenobarbital...) propõe-se, de acordo com vários Autores, a utilização do ácido ursodesoxicólico, desde que se proceda a uma cuidadosa vigilância das doentes que lhe vão ser submetidas. Esta deverá incluir, com uma periodicidade semanal, para além da monitorização dos ácidos biliares (totais e fraccionados) e da função hepática no soro materno, a avaliação do bem-estar fetal;

4. Por fim, de modo a evitar eventuais complicações perinatais, é referido na literatura especializada que o parto deve ser induzido logo que atingido o termo da gestação ou a maturação pulmonar do feto.

BIBLIOGRAFIA

1. JOHNSTON WG, BASKETT TF - Obstetric cholestasis. A 14 year review. *Am J Obstet Gynecol*, 1979; 133 (3): 299-301.
2. PALMA J, REYES H, RIBALTA J, IGLESIAS J, GONZALEZ M, HERNANDEZ I, ALVAREZ C, MOLINA C, DANITZ AM - Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Bile Acids as Therapeutic Agents. From Basic Science to Clinical Practice*. Falk Symposium 58. Ed. G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok, Kluwer Academic Publishers, UK, 1991, 319-322.
3. HEIKKINEN J, MAENTAUSTA O, YLOSTALO P, JANNE O - Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol*, 1981; 88: 240-245.
4. LAATIKAINEN Timo - Effect of cholestyramine and phenobarbital on pruritus and serum bile acid levels in cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1978; 132 (5): 501-506.
5. LAATIKAINEN T, TULENHEIMO A - Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 1984; 22: 91-94.
6. LAATIKAINEN Timo - Bile acid determinations in pregnancy. *Proceedings of the First International Symposium of Bile Acids in Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases*. IRL Press Ltd, Oxford, 145-154, 1984.
7. FISK NM, STOREY GNB - Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988; 95: 1137-1143.
8. SHAW D, FROHLICH J, WITTMANN BAK, WILLMS M - A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 142 (6): 621-625.
9. REYES Humberto - The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: lessons from Chile. *Hepatology*, 1982; 2 (1): 87-96.
10. WILSON Joanne AP - Intrahepatic cholestasis of pregnancy with marked elevation of transaminases in a black american. *Dig Dis Sci*, 1987; 32 (6): 665-668.
11. LAATIKAINEN T, LEHTONEN P, HESSO A - Biliary bile acids in uncomplicated pregnancy and in cholestasis of pregnancy. *Clin Chim Acta*, 1978; 85: 145-150.
12. SJOVALL K, SJOVALL J - Serum bile acid levels in pregnancy with pruritus (bile acids and steroids 158). *Clin Chim Acta*, 1966; 13: 207-211.
13. Van DYKE RW - The liver in pregnancy. *Hepatology. A Textbook of Liver Disease*, vol II, 2nd ed, Ed D Zakim, T Boyer, WB Saunders Company, 1990, 1438-1459.
14. REYES H, RADRIGAN M E, GONZALEZ M C, LA-TORRE R, RIBALTA J, SEGOVIA N, ALVAREZ C, ANDRESEN M, FIGUEROA D, LORCA B - Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*, 1987; 93: 584-590.
15. KAUPPIA A, KORPELA H, MAKILA UM, YRJANHEIKKI E - Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Brit Med J*, 1987; 294: 150-152.

16. WOJCICKA-JAGODZINSKA J, KUCZYNSKA-SICINSKA J, CZAJKOWSKI K, SMOLARCZYK R - Carbohydrate metabolism in the course of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 161 (4): 959-964.
17. FREZZA M, POZZATO G, CHIESA L, STRAMENTINOLI G, Di PADOVA C - Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology*, 1984; 4 (2): 274-278.
18. FULTON IC, DOUGLAS JG, HUTCHON DJR, BECKETT GJ - Is normal pregnancy cholestatic? *Clin Chim Acta*, 1983; 130: 171-176.
19. CARTER Jonathan - Serum bile acids in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991; 98: 540-543.
20. POEIRAS Joaquina - Colestase intra-hepática da gravidez. Análise da Composição Sérica em Ácidos Biliares. Sua Importância no Diagnóstico Diferencial de Algumas Colestases. Prova de Capacidade Científica. Faculdade de Farmácia de Lisboa, 1990, 123-132.
21. TAMARO G, VISCONTI P, FRAGIACOMO E, CIACCHI E, MANGIAROTTI - -Sali biliari sierici totali in gravidanza: valutazione della concentrazione media. *Clínica e Laboratorio*, 1988; 12 (2): 3-4.
22. HEIKKINEN Jorma - Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1983, 61 (5): 581-587.
23. ANCEY P, SAINT-CYR M, PALIARD P - Ictère sous contraceptif oral, cholestase gravidique et élévation des transaminases. *Presse Médicale*, 1989; 18 (30): 1480.
24. LUNZER M, BARNES P, BYTH K, O'HALLORAN M - Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology*, 1986; 91: 825-829.
25. HYLEMON PB - Adolf Windaus Prize Lecture. Biochemistry and genetics of intestinal bile salt metabolism. Bile Acids as Therapeutic Agents. From Basic Science to Clinical Practice. Falk Symposium 58. Ed. G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok, Kluwer Academic Publishers, UK, 1991, 1-11.
26. PODDA M, CROSIGNANI A, BATTEZZATI PM, BERTOLINI E, CAMISASCA M, COLOMBO C, ZUIN M - Ursodeoxycholic acid therapy for chronic liver disease. Bile Acids as Therapeutic Agents. From Basic Science to Clinical Practice. Falk Symposium 58. Ed. G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok, Kluwer Academic Publishers, UK, 1991, 309-318.
27. BRITES D, SANTOS V - Ácidos biliares. Importância da sua determinação. *Rev Port Farm*, 1983; 33 (1): 155-165.
28. HOFMANN AF - Overview: Enterohepatic circulation of bile acids - a topic in molecular physiology. *Bile Acids in Health and Disease*. Ed. T Northfield, R Jazrawi, P Zentler-Munro, Kluwer Academic Publishers, UK, 1988, 1-18.
29. LAATIKAINEN, Timo - Fetal bile acids levels in pregnancies complicated by maternal intrahepatic cholestasis. *Am J Obstet Gynecol*, 1975; 122 (7): 852-856.
30. FREZZA M, CHIESA L, POZZATO G, PISON G, ZALATEO C - Alteration in sulfobromophthalein hepatic storage capacity (S) in non-pregnant women previously affected with intrahepatic cholestasis of pregnancy ICP. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1986; 65: 577-580.
31. SCHREIBER AJ, SIMON FR - Estrogen-induced cholestasis: clues to pathogenesis and treatment. *Hepatology*, 1983; 3: 607-613.
32. RONCAGLIA N, TRIO D, ROFFI L, CIARLA I, TAMPIERI A, SCIAN A, BOTTINO S - Intrahepatic cholestasis in pregnancy: incidence, clinical course, complications. *Ann Obstet Gynecol Med Perinat*, 1991; 112 (3): 146-151.
33. DJURDJEVIC D, POPOVIC O, NECIC D, HRANISAVLJEVIC S - Sludge, stones, and pregnancy. *Gastroenterology*, 1988; 95: 1160-1161.
34. ISRAEL E J, GUZMAN M. L, CAMPOS G. A - Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1986; 65: 581-582.
35. SEPULVEDA W. H, GONZALEZ C, CRUZ M. A, RUDOLPH MI - Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1991; 42 (3): 211-215.
36. HEIKKINEN J, MAENTAUSTA O, YLOSTALO P, JANNE O - Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1982; 14: 153-162.
37. ALMASIO P, BORTOLINI M, PAGLIARO L, COLTORTI M - Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Drugs*, 1990; 40 (Suppl 3): 111-123.
38. HIRVIOJA ML, TUIMALA R, VUORI J - The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992; 99 (2): 109-111.
39. MARPEAU L, CHAZOULLIERE D, RHIMI Z, POUPON R, PIGNE A, BARRAT J - Pregnancy-associated idiopathic intrahepatic cholestasis. Hypotheses of pathophysiology: a therapeutic case report. *Fetal Diagn Ther*, 1991; 6 (3-4): 120-125.
40. MAZZELLA G, RIZZO N, SALZETTA A, IAMPERI R, BOVICELLI L, RODA E - Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Lancet*, 1991; 338: 1596.
41. CARDOSO MC, POEIRAS J, FERREIRA H, RODRIGUES C, BRITES D, GRAÇA LM - Colestase da gravidez. Experiência do Hospital de Santa Maria e Faculdades de Medicina e Farmácia de Lisboa. Reunião/Curso "Bilirrubina e Ácidos Biliares. Alterações Metabólicas e Implicações na Icterícia e Colestase", (Res M2-2.4), Lisboa, 1992.
42. BRITES D, CARDOSO MC, POEIRAS J, FERREIRA H, RODRIGUES C, GRAÇA LM - Intrahepatic cholestasis of pregnancy: bile acids profile and response to "classic" and ursodeoxycholic acid therapeutics. *Falk Symposium 68*, (Abst. 113), Basel, 1992.
43. PALMA J, REYES H, RIBALTA J, IGLESIAS J, GONZALEZ MC, HERNANDEZ I, ALVAREZ C, MOLINA C, DANITZ AM - Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*, 1992; 15 (6): 1043-1047.